

А. А. ЧЕРКЕС

ХОЛИН
КАК ПИЩЕВОЙ ФАКТОР
И ПАТОЛОГИЯ
ХОЛИНОВОГО ОБМЕНА



Зураба

КАК П
И
ХОЛИ

ИЗДАТЕЛЬСТВО А

Л. А. ЧЕРКЕС

Турбокувафастини
Урдиссиди Бориса Александровичу
Кудряшову
от автора

ХОЛИН
КАК ПИЩЕВОЙ ФАКТОР
И ПАТОЛОГИЯ
ХОЛИНОВОГО ОБМЕНА

Минск



ИЗДАТЕЛЬСТВО АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК СССР
Москва — 1953

АННОТАЦИЯ

Данная книга посвящена весьма актуальной в настоящее время проблеме — холиновой недостаточности.

На основании ряда исследований следует полагать, что холиновая недостаточность имеет большое значение в патогенезе циррозов печени, опухолей печени, различных поражений почек и т. д.

Автор в своей книге дает исчерпывающий обзор всей имеющейся по данной проблеме литературы и излагает данные исследований, проведенных в руководимой им лаборатории.

1950 ГОДА ИЗДАНИЯ ИЛИ ПЕРВОГО ИЗДАНИЯ
1950 — 1950

После
к числу
дования
химическ
процессо
прос об
ресов би
в различ
следнее
с новых
теоретич

Значе
ники поб
сящиеся
фактору
том лиш
«Успехи
«Vitamin
холин ра
фактора
1946) ли
«Успехи
ces in e

Един
щенная
предсказ
летия, ст

Указа
как пищ
мически
цессы л
соответс
рабатыв
холина с
ученого
впервые
в качест

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	Стр. 3.
ЧАСТЬ ПЕРВАЯ	
Свойства холина и его физиологическое значение	
Глава первая. Начальный этап изучения холина	5
Глава вторая. Проблема физиологически активных метильных групп.	9
Липотропные факторы. Метионин как источник метильных групп и биосинтез холина. Бетанин как источник метильных групп. Холин как источник метильных групп. Биосинтез метионина. Образование и деметилирование саркозина. Метилирование гликоциаминна и биосинтез креатина. Образование ансерина. Происхождение метильной группы адреналина. Метилирование никотиновой кислоты. Использование организмом CH_3 -групп в качестве обезвреживающего фактора. Липотропное действие метильных производных пуринов. Понятие о физиологически подвижной CH_3 -группе. Эндогенное образование CH_3 -радикала. Синтетические способности различных организмов. Эндогенная холиновая недостаточность	9
Глава третья. Общие свойства холина и содержание его в продуктах	40
Общие свойства. Методы определения. Содержание холина в продуктах	40
Глава четвертая. Потребность организма в холине и его токсичность.	43
Потребность организма в холине	43
Потребность животных и человека в холине. Влияние внешней температуры на потребность в холине. Количественные взаимоотношения между потребностью в холине, метионине и бетаине	45
Токсичность холина	45
Токсические дозы. Вопрос о холиновой анемии. Бронзовая пигментация	45
Глава пятая. Физиологическая роль холина. Содержание его в тканях. Выведение	47
Физиологическое значение холина. Содержание холина в органах и в крови. Выведение холина. Относится ли холин к группе витаминов?	47

ЧАСТЬ ВТОРАЯ

Патологические процессы, возникающие при недостатке холина. Применение холина с профилактической и лечебной целью

Глава шестая. Изменения печени	54
Проявление холиновой недостаточности. Жировая инфильтрация печени. Механизм развития жировой инфильтрации. Нарушения функций печени. Генез цирроза и некроза печени. Экспериментальный алиментарный цирроз и его отношение к некоторым формам цирроза у человека. Алкогольный цирроз. Экспериментальный алиментарный некроз	
Глава седьмая. Изменения почек	72
Характер изменений в почках. Остаточные явления. Гипертензия. Холиновая недостаточность и печеночно-почечный синдром	
Глава восьмая. Нарушения функций других органов и систем	80
Нервная система. Зобная железа. Патологические изменения различных органов. Кровоизлияния. Расстройства роста. Лактация. Перозис птиц. Влияние марганца на течение холиновой недостаточности. Холин и развитие опухолей	
Глава девятая. Алиментарные факторы, влияющие на течение холиновой недостаточности	93
Связь обмена холина с обменом других пищевых факторов. Холиновая недостаточность и калорийность пищи. Влияние содержания в пище белка на развитие холиновой недостаточности. Холин и аминокислоты. Углеводы пищи и холиновая недостаточность. Жиры и холиновая недостаточность. Лецитин и холиновая недостаточность. Холестерин и холиновая недостаточность. Холин и экспериментальный атеросклероз. Инозит и действие холина. Витамин Е и холиновая недостаточность. Тиамин и холиновая недостаточность. Взаимоотношения между холином, тиамином, рибофлавином и пантотеновой кислотой. Пиридоксин и холиновая недостаточность. Никотиновая кислота и холиновая недостаточность. Влияние фолиевой кислоты и витамина В ₁₂ на течение холиновой недостаточности. Витамин А и холиновая недостаточность. Отношение холина к обмену железа и меди. Холин пищи и образование ацетилхолина	
Глава десятая. Холин и органы внутренней секреции	138
Холин и щитовидная железа. Влияние гормона надпочечников, гипофиза и половых желез на проявления холиновой недостаточности	
Глава одиннадцатая. Применение холина с профилактической и лечебной целью	141
Исследования, посвященные разработке функциональных проб для определения обеспеченности организма активными СН ₃ -группами	144
Применение холина при экспериментальной пищевой недостаточности	145
Терапия холиновой недостаточности. Применение холина при белковой недостаточности и при общем голодании	148
Применение холина и метионина при интоксикациях	
Холин и метионин при интоксикации хлороформом. Холин и метионин при интоксикации четыреххлористым углеродом. Холин и метионин при интоксикации фосфором, дихлорэтаном и тринитротолуолом. Метионин при интоксикации бензолом. Холин и метионин при интоксикации мафарсеном. Холин и метионин при	

интоксикации пиридином и никотиновой кислотой. Белок и метионин при интоксикации селеном. Общие выводы о действии холина и метионина при интоксикациях.	
Применение холина и метионина при циррозе печени и остром гепатите у человека	154
Применение при циррозе. Применение при остром гепатите	
Применение холина и метионина при токсикозах беременных	158
Применение холина при диабете	159
Применение холина при мегалобластических анемиях, атеросклерозе и некоторых поражениях сердца	159
Применение холина и инозита в предоперационном периоде	
Заключение	160
Литература	163
Именной указатель	171
Предметный указатель	174

Печатается по постановлению Редакционно-издательского совета
Академии медицинских наук СССР

Редактор *Н. М. Фатова* Техн. редактор *Н. А. Кирсанова*

Т 01168 Подп. к печати 18.III 1953. Изд. № 38. Зак. № 52
Форм. бумаги 60×92¹/₁₆. Печ. л. 11¹/₂+4 вклейки. Бум. л. 6.
Уч.-изд. л. 12,92. Тираж 3000. Цена 9 р. 30 к.+переплет 1 р. 50 к.
по прейскуранту 1952 г.

Типография Издательства АМН СССР, Москва, Солянка. 14

ОПЕЧАТКИ

Страница	Строка	Напечатано	Следует читать
34	6-я сверху	CH ₃ —метионина	CH ₃ метионина
.	3-я снизу	α-углеродного	β-углеродного
53	4-я сверху	насыщенности	ненасыщенности
179	11-я „	отдаленные	отдаленные пос- ледствия

Зак. № 52

ПРЕДИСЛОВИЕ

После того как было установлено, что холин относится к числу незаменимых пищевых факторов, последующие исследования позволили широко охарактеризовать его роль в биохимических процессах и выявить те формы патологических процессов, которые возникают при недостатке его в пище. Вопрос об обмене холина вышел поэтому далеко за рамки интересов биохимии и физиологии и приобрел большое значение в различных областях патологии и клиники. Накопленные в последнее десятилетие данные позволили не только оценить с новых позиций давно известные факты, но поставили перед теоретической медициной и клиникой ряд новых задач.

Значение проблемы холина для биохимии, патологии и клиники побуждает собрать и систематизировать материалы, относящиеся к этой проблеме. До сих пор холину как пищевому фактору было посвящено незначительное число обзоров, при том лишь в объеме журнальных статей (С. Я. Капланский, «Успехи современной биологии», 1944; С. Люкас и К. Бест, «Vitamins and hormones», 1943). В отдельных обзорных работах холин рассматривался также в связи с другими липотропными факторами (С. М. Лейтес, «Успехи современной биологии», 1946) либо в связи с проблемой метилирования (С. Нейфах, «Успехи современной биологии», 1947; Ф. Челленджер, «Advances in enzymology», 12, 1951, 429).

Единственная в мировой литературе монография, посвященная холину, принадлежит В. Гулевичу (1896), сумевшему предсказать основные пути, по которым, спустя почти полстолетия, стало проводиться изучение холина.

Указанные выше обзоры, посвященные проблеме холина как пищевому фактору, касались в основном его роли в биохимических процессах и лишь в малой степени затрагивали процессы патологические, так как ко времени их опубликования соответствующие разделы этой проблемы только начали разрабатываться. Несомненно, что самая постановка проблемы холина стала возможной благодаря исследованиям казанского ученого К. С. Дьяконова (1839—1868), почти сто лет назад впервые установившего, что холин входит в состав лецитина в качестве его неотъемлемого компонента.

Наша задача заключалась в том, чтобы представить проблему холина именно как пищевого фактора, включив в настоящую работу связанные с этой проблемой вопросы патологии и клиники. Мы не касаемся поэтому вопросов участия холина в передаче нервного импульса.

Разбросанность материалов и то, что они изучались в связи с различными проблемами, часто внутренне между собой не связанными, крайне затрудняет их систематизацию; ввиду этого нам в процессе изложения не всегда удавалось избежать некоторых повторений. Сложность систематизации материалов, относящихся к проблеме холина, обусловлена также неизученностью механизмов, контролирующих обмен холина, и в особенности контролирующей роли центральной нервной системы. Этим и объясняются затруднения, возникающие при попытках представить патологические процессы, развивающиеся при нарушениях холинового обмена, в их внутренней связи между собой и, что особенно существенно, в зависимости от функционального состояния центральной нервной системы. При изложении последствий холиновой недостаточности мы поэтому могли говорить о них лишь постольку, поскольку эта недостаточность отражается на функциях отдельных органов и систем. Мы старались оттенить подобные пробелы современного состояния знаний, чтобы тем самым подчеркнуть первоочередные задачи при дальнейшем изучении проблемы холина в целом.

При постановке ряда вопросов и оценке имеющихся данных мы пользовались также результатами собственных исследований и исследований сотрудников руководимой нами лаборатории.

Характер связанных с холином проблем дает основание рассчитывать, что изложенные материалы побудят биохимиков, патологов и клиницистов к дальнейшим исследованиям, и если приводимые материалы окажутся для этой цели полезными, мы сочтем поставленную перед собой задачу выполненной.

Объем книги не позволил исчерпывающим образом изложить все работы, относящиеся к рассматриваемой проблеме, поэтому список литературных источников тоже не является исчерпывающим. Нами по возможности приводились те работы, в которых наиболее подробно изложена литература по трактуемому частному вопросу.

Москва, август 1951 г.

Л. А. ЧЕРКЕС

СВО

Почти
исследова
мых соста
нести его

Холин
чи. В чист
через 13
(1862). Сл
белой горч
ванное «си
идентичны
основание,
ние «нейри
был присво
близкому к
зультате пр
да В. Гуле
вует, терми
отношение
ветствует д

Вопросу
внимание у
вопрос этот
показавших
его постоян
установлен
ного желтка

1 Сведения
левич. «О хол
мозга», М

ЧАСТЬ ПЕРВАЯ

СВОЙСТВА ХОЛИНА И ЕГО ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Глава первая

НАЧАЛЬНЫЙ ЭТАП ИЗУЧЕНИЯ ХОЛИНА

Почти целое столетие отделяет время открытия холина от исследований, показавших, что он относится к числу необходимых составных частей пищи, и давших поэтому основание отнести его к группе витаминов (1935).

Холин впервые был обнаружен в 1849 г. Штрекером в желчи. В чистом виде он, однако, был им выделен из желчи лишь через 13 лет и тогда же получил впервые свое название (1862). Следует иметь в виду, что за 10 лет до этого из семян белой горчицы (*Sinapis alba*) было выделено основание, названное «синкалином», которое, однако, впоследствии оказалось идентичным холину. Идентичным холину оказалось также основание, выделенное из мозга и получившее вначале название «нейрина». После этой идентификации термин «нейрин» был присвоен триметилвинилгидроокиси аммония—соединению, близкому к холину, из которого оно может образоваться в результате процессов жизнедеятельности микроорганизмов. Когда В. Гулевич (1896) установил, что нейрин в мозгу отсутствует, термин этот потерял смысл, поскольку он указывал на отношение данного вещества к нервной системе, что не соответствует действительности.

Вопросу о физиологической роли холина стали уделять внимание уже вскоре после его открытия¹, но особое значение вопрос этот приобрел лишь после исследований К. Дьяконова, показавших, что холин входит в состав лецитина в качестве его постоянного структурного компонента. Сначала это было установлено им в отношении лецитина, полученного из яичного желтка (1867), а затем и для лецитина мозга (1868).

¹ Сведения, связанные с открытием и природой холина, см. В. С. Гулевич, «О холине и нейрине. Материалы к химическому исследованию мозга», М., 1896.

Константин Сергеевич Дьяконов окончил медицинский факультет Казанского университета в 1864 г. В том же году была опубликована его диссертация «К учению о переваривании белковых тел». Это была первая диссертация из лаборатории А. Я. Данилевского, занявшего в 1863 г. организованную тогда в Казанском университете кафедру медицинской химии. Получив в 1865 г. степень доктора медицины, К. С. Дьяконов был направлен в научную командировку за границу. В 1868 г. К. С. Дьяконов был избран доцентом кафедры фармакологии; однако он умер в том же году, 28 лет, находясь еще в командировке в Тюбингене.

Поскольку лецитин входит в состав всех клеток организма, после открытия К. Дьяконова должен был естественно возникнуть вопрос о роли холина в общей динамике биохимических процессов. И действительно, еще в 1896 г. В. Гулевич писал, что «химическая история находящегося в организме холина составляет одну из важных глав в изучении химических процессов организма».

В дальнейшем развитии вопроса о физиологической роли холина можно отметить несколько периодов особо возмужавшего интереса к нему, что каждый раз было связано с новым открытием до того еще неизвестных свойств холина.

Сначала холин привлек к себе внимание в качестве вещества, относящегося к биогенным аминам, стоящего близко к такой группе соединений, как мускарин, нейрин и бетаин, на изучении которых одно время сосредоточены были усилия многих исследователей.

Когда было установлено, что холин входит в состав фосфолипидов в качестве их структурного компонента, вопрос о нем стал широко обсуждаться в литературе, посвященной проблеме пищевой ценности липоидов и способности организма к самостоятельному синтезу их. Особую остроту этот вопрос приобрел в связи с проблемой участия липоидов в структуре клеточных оболочек и в строении нервной ткани.

В 20-х годах повышенный интерес к холину был связан с открытием роли ацетилхолина в качестве вещества, участвующего в передаче нервного возбуждения. Наконец, в 30-х годах появляется новая значительная серия исследований, посвященных холину как пищевому фактору.

В основе последней группы исследований, сыгравших столь значительную роль в развитии ряда разделов физиологии, экспериментальной патологии и клиники, лежали наблюдения, установившие особое положение лецитина среди других пищевых факторов.

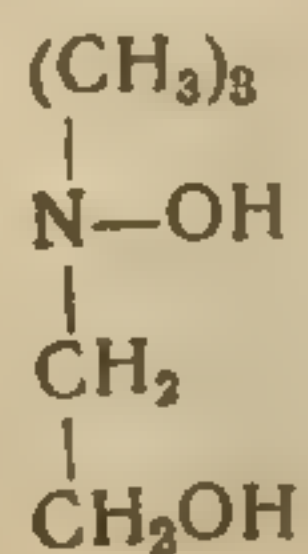
Первые указания на особое значение лецитина как пищевого фактора были сделаны Н. Луниным (1880, 1881) в той же работе, в которой он впервые экспериментально доказал существование витаминов. Однако основную роль в изучении лецитина как пищевого фактора сыграли исследования А. Я. Данилевского (1891), прямо указавшего, что «лецитин есть такое

же необходимое основное вещество пищи, как и белковые тела». Затем, в 90-х же годах прошлого столетия последовала серия исследований его брата — В. Я. Данилевского, посвященная физиологической роли лецитина. Эти исследователи считали, что лецитин не может быть заменен другими пищевыми компонентами, поскольку он является носителем органического соединения фосфора, к образованию которого организм неспособен и который поэтому должен вводиться с пищей в готовом виде. Такая точка зрения особенно защищалась Н. Умиковым (1895; из лаборатории А. Данилевского), который стремился показать, что при наличии в пище фосфорных солей и глицерина животный организм не только неспособен к синтезу лецитина, но даже неспособен образовывать и входящую в молекулу лецитина глицерофосфорную кислоту. Н. Умиков полагал, что пища, не содержащая ни белкового, ни лецитинового фосфора, не может поддерживать жизнь животных. Однако В. Пашутин не согласился с выводами Н. Умикова, считая, что способность животного организма к синтезу органических фосфорсодержащих веществ не столь ограничена. Мнение В. Пашутина было подтверждено большой серией экспериментов, проведенных в начале нынешнего столетия.

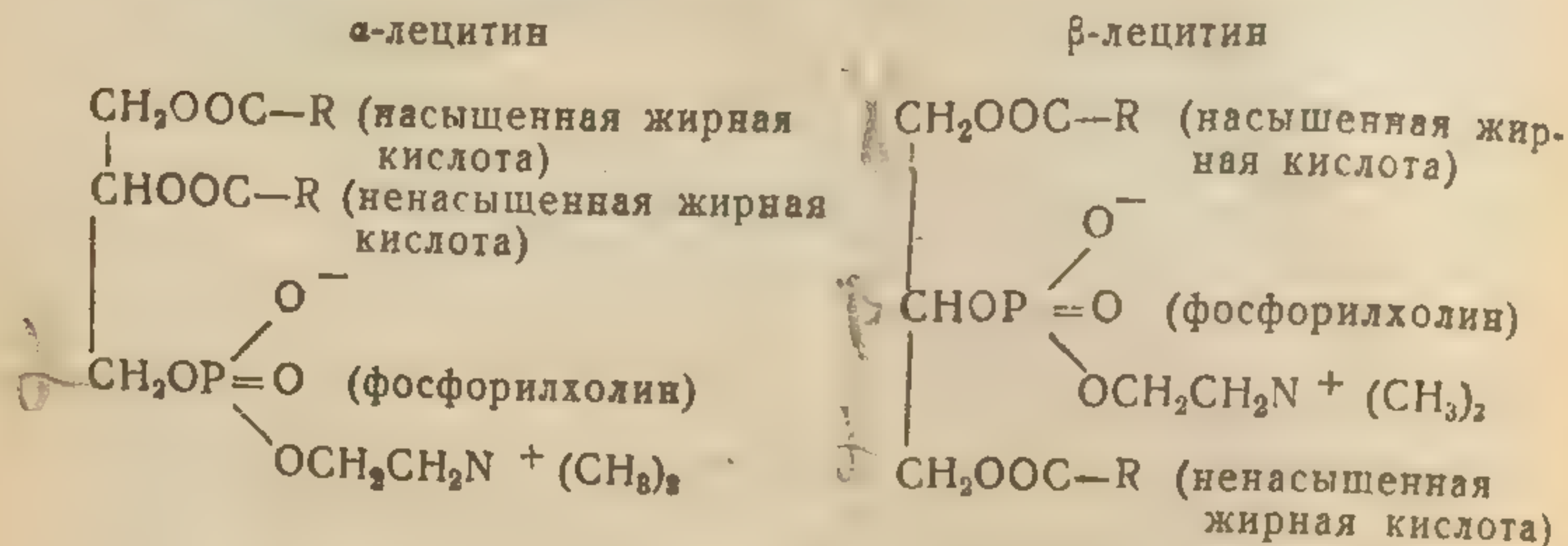
Эти исследования показали, что организм животных действительно способен образовывать органические соединения фосфора из соответствующих бесфосфорных органических веществ и неорганического фосфора.

Позднейшие работы, относящиеся уже к 30-м годам, выявили новые факты, подтверждавшие мнение В. Пашутина. Они установили, что особое положение лецитина как пищевого фактора связано не с фосфорсодержащим его компонентом, а с холином. Поэтому здесь нужно подчеркнуть прозорливость В. Гулевича (1896), который связывал раскрытие физиологической роли холина с решением вопроса о том, в какой мере «можно... относить весь холин, находящийся в организме в том либо другом виде, на счет холина, поступающего в организм с пищей». Забегая вперед, следует сказать, что и предположительное решение этого вопроса В. Гулевичем было вполне правильным. В полном соответствии с данными, полученными впоследствии более совершенными методами, В. Гулевич считал, «что потребности организма в холине... покрываются не исключительно за счет пищи».

Холин имеет следующее строение:



Молекула лецитина состоит из глицерина, фосфорной кислоты, холина и жирных кислот:



В 1924 г. рядом авторов (Аллен и др.) было установлено, что у лишенных поджелудочной железы собак, существование которых обеспечивалось введением инсулина, через некоторое время (6—8 недель) развивалась жировая инфильтрация печени. Включение в пищу таких животных сырой поджелудочной железы предотвращало ожирение печени и даже сохраняло животным жизнь. Спустя несколько лет было показано, что эффект, наблюдающийся от включения поджелудочной железы в диету животных, лишенных поджелудочной железы, достигается также дачей лецитина, получаемого из яичного желтка. Поэтому тогда же было высказано предположение, что своей способностью предотвращать жировую инфильтрацию печени поджелудочная железа обязана именно находящемуся в ней лецитину. Далее было установлено, что способность лецитина воздействовать на жировую инфильтрацию печени лишенных поджелудочной железы животных распространяется также на жировую инфильтрацию, вызванную рядом других причин (диетой, богатой жиром, холестерином и пр.). Наконец, в 1932 г. Бест и Хонтсмен показали, что своей способностью предотвращать ожирение печени лецитин обязан холину, входящему в состав его молекулы.

Некоторые авторы, однако, подвергли сомнению точку зрения Беста и его сотрудников, считавших, что способность предотвращать жировую инфильтрацию печени в указанных раньше опытах принадлежит только холину. Они связывали эту способность поджелудочной железы также с действием обнаруженной в ней так называемой липокаической субстанции, которую рассматривали как второй гормон поджелудочной железы (см. С. Лейтес, 1946).

В 1951 г. Г. Шрейберг (из лаборатории С. Лейтеса) привел дальнейшие убедительные доказательства в пользу инкреторного происхождения липокаического вещества и показал, что его образование связано с функцией эпителия мелких протоков

поджелудочной железы и контролируется блуждающим нервом. Независимо, однако, от того, как разрешится вопрос о существовании и роли этого второго гормона поджелудочной железы, в наличии которого некоторые авторы продолжают сомневаться (например, С. Капланский, 1944), способность самого холина воздействовать на жировую инфильтрацию печени можно было считать окончательно доказанной уже в начале 30-х годов. Дальнейшие исследования выявили, что холин, подобно лецитину, способен также предупреждать ожирение печени, вызываемое не только депанкреатизацией, но и рядом других факторов. Наиболее существенными оказались исследования, установившие, что исключение из пищи самого холина также ведет к ожирению печени и что включение его в диету способно предупреждать и ликвидировать этот вид ожирения. В соответствии с этим фактом Бест (1935) отнес холин к числу незаменимых «добавочных факторов» пищи (т. е. к витаминам), показав, что отсутствие его ведет к развитию специфического патологического процесса. Учитывая ряд свойств холина и преимущественное нахождение его в определенных пищевых продуктах, Гиэрги и Гольдблатт (1940) отнесли холин к витаминам группы В.

У экспериментальных животных, получающих пищу, лишенную холина, развивается синдром, в котором на первый план выступает резкое накопление жира в печени, сопровождающееся нарушениями ряда ее функций с последующим развитием цирроза и некроза. Этот синдром включает так называемую «геморрагическую дегенерацию» почек; геморрагии выявляются часто и в других органах. У молодых животных нарушается процесс роста и преждевременно атрофируется зубная железа. У птиц недостаток холина ведет также к развитию своеобразного патологического состояния, известного под названием «перозиса».

Глава вторая

ПРОБЛЕМА ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ МЕТИЛЬНЫХ ГРУПП

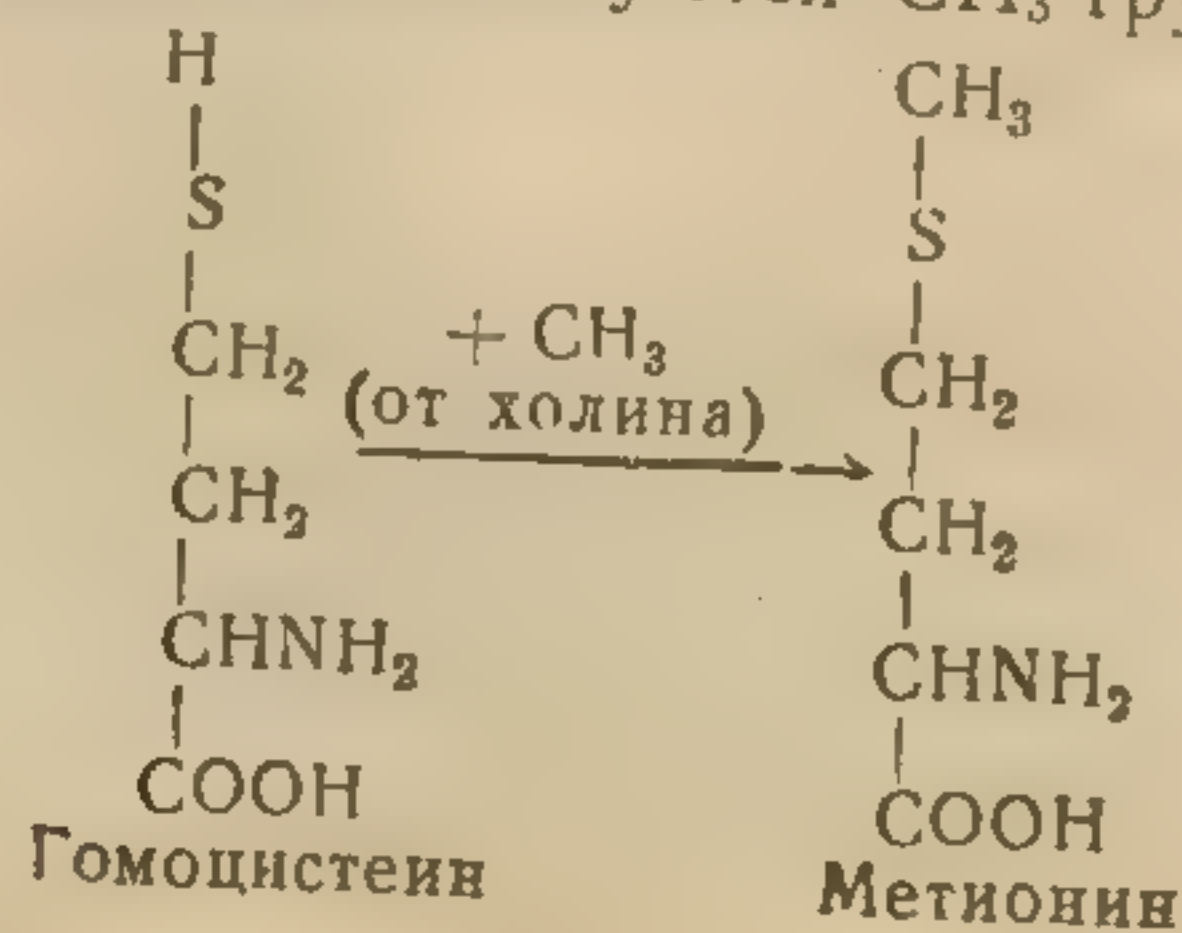
Липотропные факторы. Вскоре после того как была изучена картина патологического процесса, развивающегося после исключения из пищи холина, было установлено, что предотвращать развитие жировой инфильтрации печени в этих случаях может не только сам включенный в диету холин, но также метионин, бетаин и некоторые белки.

Бест и Хонтсмен (1935), вскоре и некоторые другие авто-

ры установили, что казеин способен оказывать на жировую ин-
 фильтрацию печени, возникающую из-за недостатка холина,
 такое же действие, как и холин. Группу веществ, наличие ко-
 торых в пище способно предупреждать либо устранять нако-
 пление жира в печени, было предложено называть липотроп-
 ными факторами. В 1937 г. Такер и Экштейн установили, что
 липотропная активность казеина обусловлена метионином.
 Затем было установлено, что, помимо казеина, липотропными
 свойствами обладают также другие белки; по степени актив-
 ности некоторые из них могут быть расположены в определен-
 ной последовательности: казеиноген > альбумин > белки мышц
 быка и эдестин > фибрин и глиадин > желатина и зеин.

Повторные исследования ряда авторов показали, что сте-
 пень липотропной активности белков зависит только от коли-
 чества содержащегося в них метионина. Относительно казеина
 было высказано предположение, что липотропные свойства
 его обусловлены не одним только входящим в его состав ме-
 тионином (С. Лейтес и М. Мирер и др.).

Изучение липотропных свойств метионина привело к откры-
 тию нового звена тканевого обмена — процесса перемети-
 лирования. Еще раньше было установлено, что незаме-
 нимой серосодержащей аминокислотой, которой должна быть
 обеспечена пища, является не цистин, как полагали до того, ■
 метионин. Дю Виньо, Чандлер и др. (1939) показали, что ме-
 тионин может быть замещен в искусственно составленной
 диете крыс другой серосодержащей аминокислотой — гомоцисте-
 ином, т. е. деметилированным метионином, либо его дисуль-
 фидной формой — гомоцистином. Такое замещение является,
 однако, возможным лишь в том случае, если одновременно
 с этой аминокислотой в диету вводится холин; в противном
 случае останавливается рост молодых животных. Сущность
 этих наблюдений была раскрыта опытами с кормлением крыс
 гомоцистеином и дейтериохолином, т. е. холином, меченным
 в метильных группах тяжелым водородом. Эти опыты проде-
 монстрировали переход метильных групп холина в эндогенно
 образующийся метионин и, таким образом, показали, что дан-
 ная аминокислота синтезируется в организме из гомоцистеина,
 причем для биосинтеза используются CH_3 -группы холина:

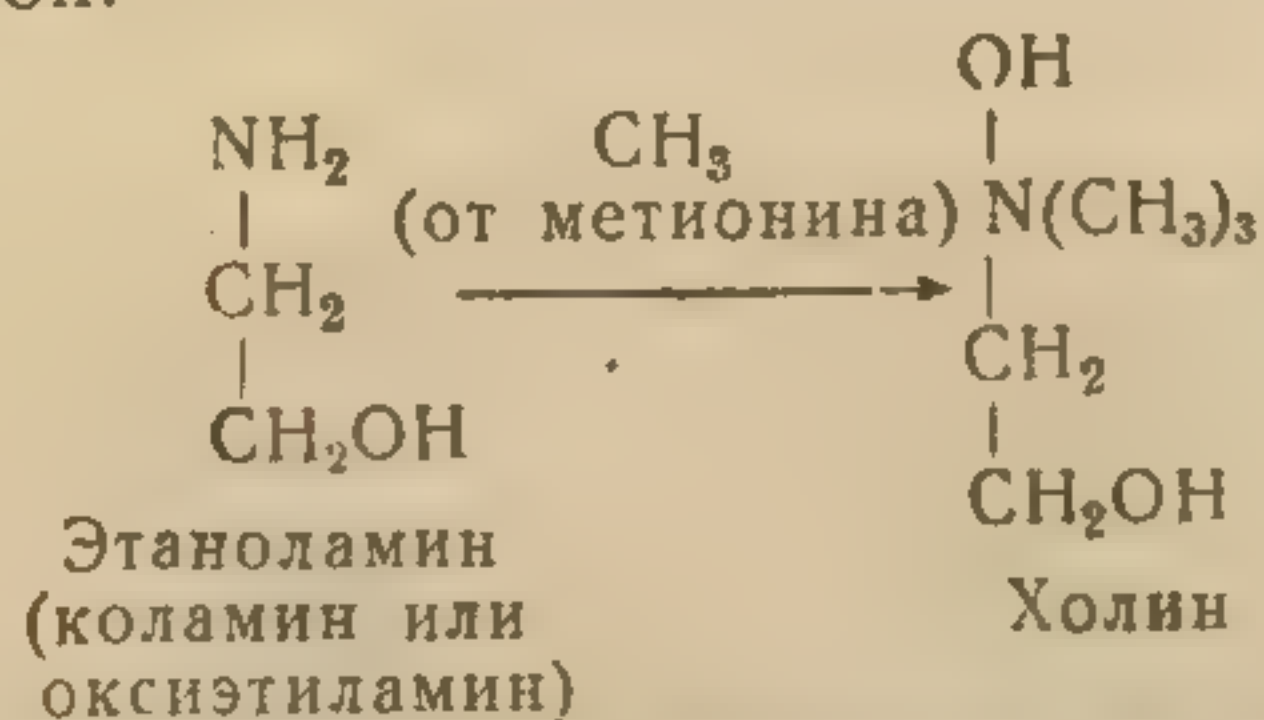


Метионин как источник метильных групп и биосинтез холина. Когда была установлена возможность использования CH_3 -групп холина в эндогенном синтезе метионина, возник вопрос о существовании в организме обратного процесса, при котором для эндогенного образования холина использовались бы метильные группы пищевого метионина.

В опытах с кормлением крыс метионином, метильная группа которого была помечена тяжелым водородом, было действительно показано, что через определенное время значительная часть меченых CH_3 -радикалов обнаруживается в составе холина тканей крыс. Установив, что при осуществлении эндогенного синтеза холина используются метильные группы метионина, эти опыты, дали, таким образом, ключ к расшифровке механизма липотропного действия метионина (дю Виньо и со-трудники, 1940, 1941).

Липотропный эффект непосредственно осуществляется холином, метионин же своими CH_3 -группами обеспечивает его эндогенное образование. В дальнейших исследованиях, в кото-рых крысам вводился с пищей метионин, меченный в метиль-ной группе дейтерием и C^{14} , в метильной группе холина тканей обнаружены оба этих изотопа в тех же соотношениях, что и во введенном метионине. Эти опыты говорят о том, что CH_3 -ради-калы метионина переходят в холин как таковые.

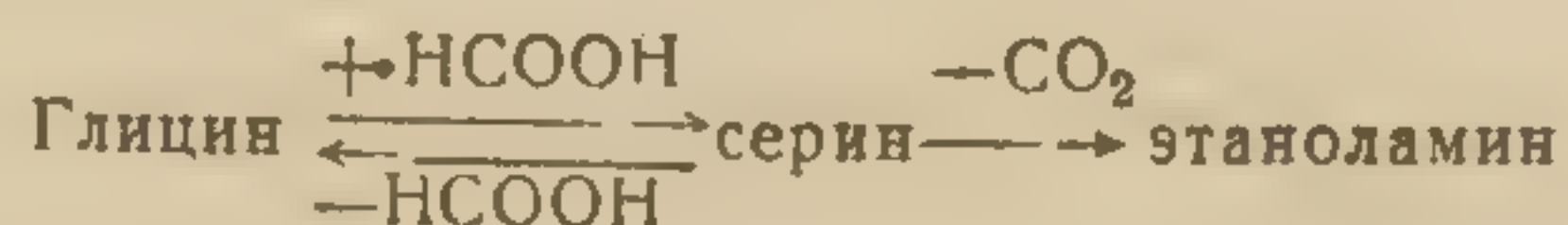
Акцептором метильной группы при биосинтезе холина слу-жит этаноламин. Установлено это было в опытах с кормлени-ем животных искусственно составленной пищевой смесью, в ко-торую включались дейтериометионин и этаноламин, меченный изотопом N^{15} . Оба эти изотопа обнаруживались затем в холине тканей подопытных животных (Стеттен, 1941, 1941a, 1942). Образование холина в организме может быть представлено следующей схемой:



Этаноламин образуется в организме из серина, что было выявлено опытами как с меченым азотом, так и с меченым углеродом. Если с пищей вводить серин, меченный изотопом N^{15} , то вскоре этот изотоп обнаруживается в этаноламине фосфолипидов. Точно так же введение dl-серина, меченного C^{14} в β -углероде, приводит к быстрому появлению β - C^{14} серина в тканевых белках и к обнаружению изотопного β -углерода в этаноламине. При образовании этаноламина происходит декарбоксилирование серина. Очень интересно, что этаноламин

может образовываться только из l-серина и не образуется из d-серина. Этот факт подчеркивает различие в использовании организмом отдельных стереоизомеров.

Образование этаноламина возможно также из глицина, но и здесь имеет место предварительное образование серина путем конденсации глицина и муравьиной кислоты. После внутрибрюшинного введения муравьиной кислоты, меченной по углероду ($\text{HC}^{14}\text{COOH}$), C^{14} обнаруживается в белках различных органов, причем значительная часть его оказывается включенной в качестве β -углерода серина. Образование этаноламина из глицина и серина может быть, таким образом, представлено следующей схемой:



Весьма существенным является то обстоятельство, что при даче фолиевой кислоты интенсивность включения C^{14} муравьиной кислоты в белки печени увеличивается в 10 раз, а в белки других органов — в 3 раза по сравнению с органами животных, страдающих фолиевой недостаточностью; как было сказано, значительная часть C^{14} при этом входит в состав серина. Фолиевая кислота активирует синтез аминокислот не только в организме животных (пока это доказано в отношении крыс), но и тогда, когда он осуществляется бактериальными клетками. Близкое отношение фолиевой кислоты к обмену глицина демонстрируется также опытами, в которых введением бензойной кислоты вызывалась глициновая недостаточность (вследствие синтеза гиппуровой кислоты). Проявления этой недостаточности явно смягчались при введении фолиевой кислоты.

То обстоятельство, что фолиевая кислота способствует синтезу серина, используя для этой цели муравьиную кислоту, имеет большое значение для понимания ряда фактов, о которых речь будет впоследствии и которые говорят о способности фолиевой кислоты в определенной мере уменьшать потребность организма в холине.

Все эти исследования, таким образом, показали, что исходным материалом, из которого в конечном счете в организме образуется холин, являются составные части белка; этаноламиновая часть холина происходит из глицина и серина, а метильная группа — от метионина. Следует напомнить, что В. Гулевич (1896), не имея еще точных материалов, полученных современной биохимией, и основываясь лишь «на более или менее удачном подборе химических направлений», высказал взгляд, что «вернее всего ставить происхождение холина в организме в связь с процессами распада белковых или близких им соединений». Эта тесная зависимость между процессом обра-

зования холина и обменом белка служит причиной того, что нарушение некоторых звеньев этих взаимоотношений может привести к развитию патологических процессов. Речь о них будет в дальнейшем.

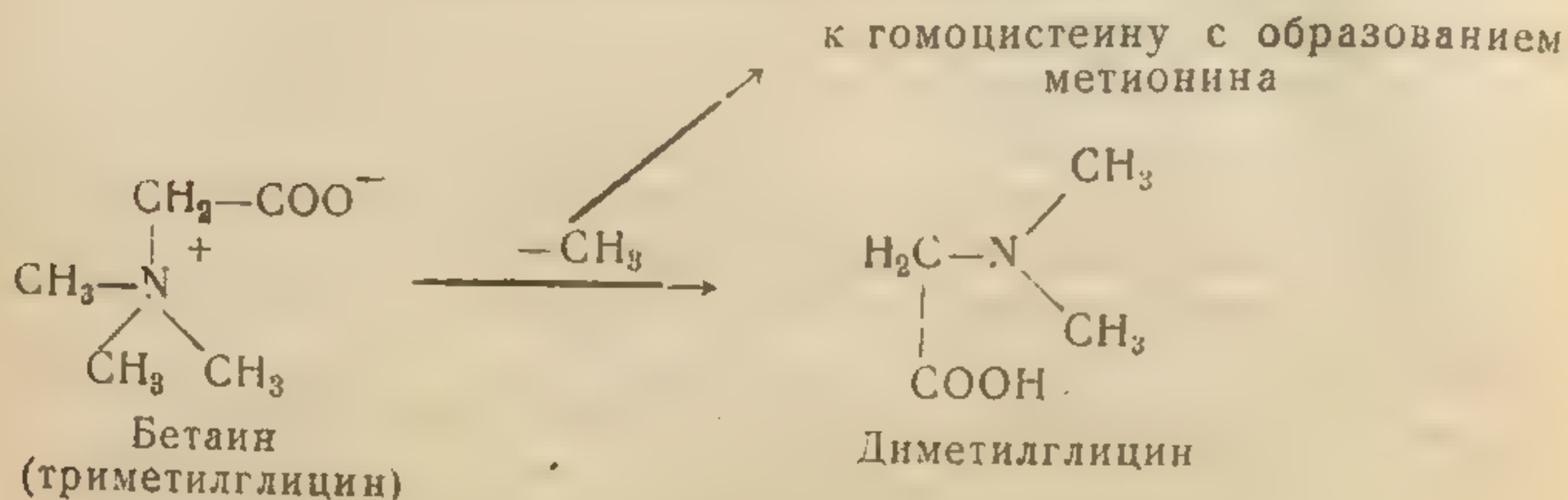
Переметилирование обеспечивается энзиматическими системами. Прямые опыты с инкубацией переживающих тканей показали, что в мышцах и в печени крыс имеется энзим, катализирующий переход метильных групп от метионина к этаноламину, при этом метионин, по мнению некоторых авторов, деметилируется в гомоцистеин.

Бетаин как источник метильных групп. Наряду с метионом и холином, источником метильных групп может служить также бетаин. Термин «бетаин» вначале относился к триметилглицину — соединению, близкому к холину, из которого он может быть получен путем окисления. Позднее бетаинами были названы вообще все метилированные аминокислоты; в дальнейшем этот термин приобрел другое, более общее значение, и в настоящее время к бетаинам относят внутренние (интрамолекулярные) соли четвертичных аммониевых оснований. Обычный бетаин (т. е. триметилглицин) является широко распространенной составной частью растительных тканей, и его липотропные свойства были обнаружены почти одновременно с открытием липотропных свойств холина. Из числа изученных бетаинов липотропная активность была, помимо триметилглицина, установлена лишь у бетаинов аланина и цистина. Бетаин предотвращает не только жировую инфильтрацию печени, вызываемую холиновой недостаточностью, но также и «геморрагическую дегенерацию» почек. Однако активность бетаина втрое ниже активности холина. Причина этой более низкой активности неизвестна. Весьма возможно, она объясняется тем, что бетаин, в отличие от холина, не удерживается в организме в виде фосфолипидов.

Деметилирование бетаина приводит к образованию диметилглицина. Опыты с кормлением животных бетаином, меченым N^{15} , показали, однако, что судьба бетаина в организме не ограничивается распадом до диметилглицина, но что происходит и дальнейшее его деметилирование. В пользу этого говорит тот факт, что в тканях после кормления меченым бетаином обнаружен глицин, содержащий N^{15} . Бетаин, включенный вместе с гомоцистеином в пищу крыс, лишенную метильных групп (т. е. без метионина и холина), обеспечивает нормальный рост молодых животных подобно тому, как это имеет место и при указанном раньше сочетании холина с гомоцистеином. Другими словами, метильные группы бетаина вместе с гомоцистеином обеспечивают эндогенное образование метионина. Этой способности лишен диметилглицин, так как только метильные группы, связанные с четвертичным электроположительным азотом, могут быть использованы организмом для

переметилирования; у диметилглицина же азот трехзамещенный (см. схему). Это положение, как будет видно из дальнейшего, закономерно для всех донаторов метильных групп.

СХЕМА ДЕМЕТИЛИРОВАНИЯ БЕТАИНА



Однако не все CH_3 -группы, связанные с четвертичным азотом, способны принимать участие в процессах переметилирования: в бетаине такой способностью обладает лишь одна из трех имеющихся в нем метильных групп. Отсюда и возникает понятие о подвижной, «лабильной» метильной группе, — той, которая участвует в процессе переметилирования, ведущего в данном случае к образованию метионина. Процесс образования метионина из гомоцистеина с использованием для этой цели метильной группы бетаина, повидимому, тесно связан с физиологической ролью витамина B_{12} . Роль витамина B_{12} в эндогенном образовании метионина ясно видна при изучении метионинообразующей системы печени. Печеночная ткань, инкубируемая с гомоцистеином и бетаином, способна образовывать метионин. Эта способность печени резко снижается у животных, пища которых была лишена витамина B_{12} (Огинский, 1950). В указанной метионинообразующей системе источником метильных групп может служить не только бетаин, но и холин.

Эти опыты говорят о том, что процесс переметилирования, в результате которого образуется метионин, тесно связан с функцией витамина B_{12} . Роль этого витамина в эндогенном образовании метионина с использованием для этой цели метильных групп бетаина находит также отражение в опытах, посвященных изучению лейкопоза. Исследования показали, что у крыс, получающих малое количество метионина и лишенных также витамина B_{12} и фолиевой кислоты (либо одного витамина B_{12}), развивается лейкопения. Лейкопения эта может быть ликвидирована одним только увеличением содержания в диете метионина (без добавления фолиевой кислоты и витамина B_{12}). Добавление одного холина либо одного бетаина не отражается на состоянии белой крови, тогда как добавление бетаина или холина вместе с фолиевой кислотой и витамином B_{12} быстро приводит к норме число лейкоцитов в крови (Дин-

нинг, Пейн и др., 1950, 1951). Эти опыты позволяют сделать ряд существенных выводов. Они прежде всего показывают, что недостаток метионина в диете может привести к лейкопении, устраняемой метионином же, и что для образования лейкоцитов необходим либо сам метионин, либо, быть может, один из носителей активных метильных групп вообще. В последнем случае метионин может сам по себе служить источником подвижных CH_3 -радикалов, тогда как холин и бетаин могут быть использованы для этой цели лишь при наличии в диете фолиевой кислоты и витамина B_{12} . Возможно, таким образом, что роль этих витаминов в лейкопозе в конечном счете сводится к участию именно в процессах переметилирования, связанных с образованием метионина. Повидимому, самое влияние фолиевой кислоты и витамина B_{12} на лейкопоз находится в зависимости от содержания в пище холина и бетаина.

Опытами, проведенными М. Фершт в нашей лаборатории, было обнаружено развитие лейкопении у крыс, из пищи которых исключался белок. Эксперименты с метионином, описанные выше, дают основание считать, что существенную роль в развитии апотеинозной лейкопении играет недостаток метионина, естественно, присущий общей белковой недостаточности.

Несомненно, что роль витамина B_{12} и фолиевой кислоты в процессах утилизации метильных групп связана с функцией определенных энзиматических систем; характер этих систем, однако, остается невыясненным.

Возможность использования CH_3 -группы бетаина в эндогенном синтезе метионина стала привлекать особое внимание с тех пор, как было установлено, что метильные группы холина переходят к гомоцистеину не непосредственно, а только после предварительного превращения холина в бетаин.

Холин как источник метильных групп. Биосинтез метионина. Уже было указано, что при синтезе метионина в организме используются метильные группы холина. В пользу этого говорят два факта. Во-первых, на диете, лишенной метионина, рост молодых крыс протекает нормально, если в их пищу, наряду с гомоцистеином (либо гомоцистином), включен также холин. Во-вторых, если в пищу животных включен холин, метильные группы которого мечены дейтерием, то эти метильные группы обнаруживаются затем в метионине, выделяемом из тканей. Переход метильных групп от холина к гомоцистеину и от метионина к этаноламину является непрерывным биохимическим процессом и имеет место даже тогда, когда пища животных достаточно обеспечена холином и метионином.

В результате отщепления от холина одной метильной группы образуется диметиламиноэтанол. Будучи включен вместе с гомоцистеином (или гомоцистином) в диету крыс, свободную от метионина и других источников метильных групп, он оказывается неспособным стимулировать рост крыс; это, конечно,

означает, что деметилированный, потерявший одну метильную группу холин теряет способность к дальнейшему освобождению метильных групп. Зависит это, конечно, от того, что четвертичный азот холина становится у диметилэтанола третичным и поэтому связанные с ним CH_3 -радикалы лишаются «подвижности». Вместе с тем оказалось, что если в диету животных включить диметиламиноэтанол, метильные группы которого мечены дейтерием, то из тканей животного можно изолировать холин, содержащий дейтериометил.

Следовательно, диметиламиноэтанол может служить акцептором CH_3 -групп и в процессе биосинтеза холина являться его «предшественником», но он не может быть донатором CH_3 -групп к гомоцистеину для последующего образования метионина. В соответствии с этим при лишении диеты животных метионина и холина диметиламиноэтанол способен предотвращать развитие жировой инфильтрации печени и «геморрагической дегенерации» почек, но не может, как было указано, обеспечить в этих случаях нормальный рост животных. Последнее связано, видимо, с тем, что синтезирующийся в указанных условиях опыта холин используется в первую очередь для образования фосфолипидов и что общего количества его недостаточно, чтобы обеспечить метильным группам также возможность биосинтеза метионина.

Результаты всех этих опытов дают основание считать, что и в физиологических условиях диметиламиноэтанол является предшественником холина, постоянно образуясь при ступенчатом метилировании этаноламина.

Таким образом, в холине, как и в бетаине, к переметилированию оказывается способной только одна метильная группа.

Как было отмечено, акцептором метильных групп при образовании метионина служит гомоцистеин. В организме переход к нему метильных групп от холина происходит и тогда, когда гомоцистеин в экспериментальной диете отсутствует. Это обстоятельство дало основание предположить, что и в обычных физиологических условиях обмена «предшественником» метионина также является гомоцистеин, эндогенно образующийся из метионина при его деметилировании; ресинтез же метионина осуществляется за счет метильных групп холина. Нужно иметь в виду, что гомоцистеин вообще может образоваться только эндогенно, так как в естественных пищевых продуктах эта аминокислота до сих пор не обнаружена.

Выше было указано, что по своей способности предупреждать жировую инфильтрацию печени и «геморрагическую дегенерацию» почек бетаин в три раза менее активен, чем холин. Это соотношение прежде объяснялось тем, что в бетаине, в отличие от холина, имеется лишь одна подвижная CH_3 -группа. Поскольку впоследствии оказалось, что и в холине «подвижна» лишь одна CH_3 -группа, такое объяснение оказалось лиш-

ным основании
удовлетворите
ные. Указани
неясными, что
ловиях опыта
ного окислени
подвергнутой
дит образова
систему солян
руживается з
дукте демети
дукте демети
ворят о том,
дает метильн
ном метиони
затем и служ

В печени
стемы, окисл
холин в бета
участии дру
(Бернхейм и
дегида прои
тида (Клейн
метильной г
не всех видо
рует характе
активировать
на обладает
ность актив
цистеина воз
рых содержи
холиноксидат
вания метио
Точно так ж
холин в бета
бации с хол
в пользу ги
калов холин
после предв

Интересн
животным, с
не вызывает
Несмотря
следует име
тильную гр
лишь в отно
in vitro. Во
предварител
2 Л. А. Черкас

ным оснований. Пока, однако, отсутствует другое объяснение, удовлетворительно трактующее эти экспериментальные данные. Указанные соотношения активности остаются тем более неясными, что, как было отмечено, холин в определенных условиях опыта передает CH_3 -группу только после предварительного окисления в бетаин. Действительно, в ткани печени крыс, подвергнутой инкубации с холином и гомоцистеином, происходит образование метионина. Однако, если добавляемый в эту систему солянокислый холин пометить N^{15} , то этот изотоп обнаруживается затем не в диметилэтаноламине — ожидаемом продукте деметилирования холина, а в диметилглицине, т. е. продукте деметилирования бетаина (Мюнтц, 1950). Эти опыты говорят о том, что холин в указанной системе не прямо освобождает метильную группу, способную образовывать с гомоцистеином метионин, но что до того он окисляется в бетаин, который затем и служит непосредственным донатором метильных групп.

В печени, действительно, обнаружены энзиматические системы, окисляющие холин в бетаин. Холиноксидаза окисляет холин в бетаин-альдегид (при $\text{pH}=6,7$), который затем при участии другого энзима окисляется в бетаин (при $\text{pH}=7,8$) (Бернхейм и Бернхейм, 1933 и 1938). Окисление бетаин-альдегида происходит лишь в присутствии дифосфопиридин-нуклеотида (Клейн и Хандлер). Холиноксидаза придает подвижность метильной группе (Дубнов, 1949а). Находится она в печени не всех видов животных, и в соответствии с этим у них варьирует характер обмена метильных групп. Если способностью активировать образование метионина из бетаина и гомоцистеина обладает гомогенат печени всех видов животных, то способность активировать образование метионина из холина и гомоцистеина возможна только у тех видов животных, печень которых содержит холиноксидазу. Так как печень свинки лишена холиноксидазы, она неспособна активировать реакцию образования метионина из холина и гомоцистеина (Дубнов, 1949б). Точно так же печень кролика и цыплят, неспособная окислять холин в бетаин, не может образовывать и метионин при инкубации с холином и гомоцистеином. Все эти опыты говорят в пользу гипотезы, согласно которой использование CH_3 -радикалов холина для образования метионина возможно лишь после предварительного окисления первого в бетаин.

Интересно, что у морской свинки, в противоположность животным, обладающим холиноксидазой, холиновое голодание не вызывает ожирения печени (Хандлер и др., 1950).

Несмотря на большое значение всех этих исследований, следует иметь в виду, что неспособность холина отдавать метильную группу непосредственно гомоцистеину доказана пока лишь в отношении метионинообразующей способности печени *in vitro*. Вопрос о том, в какой мере синтез метионина через предварительную стадию образования бетаина представляет

собой явление, свойственное организму в целом, требует дальнейшего изучения. Поэтому вопреки мнению некоторых авторов следует пока воздержаться от признания универсальности этой формы переметилирования. Осторожность в окончательных суждениях диктуется также результатами серии опытов, в которых свинкам внутрибрюшинно вводился холин, меченный C^{14} в метильной группе. Этот изотоп обнаруживался затем в выдыхаемой углекислоте и в метионине тканей. Таким образом, и у свинок холиновый метил подвижен, правда, как установлено опытами, в меньшей степени, чем бетаиновый (Дубнов, 1949а).

Мало того, если гомогенаты печени свинок, как было указано, неспособны активировать образование метионина из холина и гомоцистеина, то срезы печени такой способностью обладают и, что особенно важно, эта реакция осуществляется без промежуточного образования бетаина (Берг). Сопоставление данных, полученных *in vivo* и *in vitro*, говорит о том, что метилирование гомоцистеина может происходить не только за счет метильных групп бетаина. Путь этой реакции остается невыясненным, но она существует во всяком случае у определенных видов животных.

Говоря о механизмах переметилирования, следует иметь в виду, что даже в организме крысы не удавалось после процессов деметилирования холина обнаружить нарастания количества этаноламина. Что же касается характера возникающих продуктов деметилирования, то он остается невыясненным.

Выше было указано, что в процессе образования метионина из гомоцистеина с использованием для этой цели CH_3 -радикалов бетаина значительную роль играют фолиевая кислота и витамин B_{12} . Существенную роль играет фолиевая кислота и в образовании самого бетаина при окислении холина. Ряд опытов дает основание считать, что в энзиматическую систему холиноксидазы входит фолиевая кислота или ее дериват.

Если сильно уменьшить содержание фолиевой кислоты в пище обезьян, активность холиноксидазы в печени и почках животных снижается. Активность ее падает также, если в диету обезьян вводится антагонист фолиевой кислоты — аминоптерин¹. Аминоптерин вызывает снижение активности холиноксидазы и в костном мозгу цыплят (Дайннинг, Кейс и др., 1949, 1950а). Приведенные опыты показывают, что снижение аминоптеринном активности холиноксидазы связано именно с вы-

¹ 4-амино-птероглютаминовая кислота (аминоптерин) представляет собой аналог фолиевой кислоты. Так же как и некоторые другие аналоги фолиевой кислоты, он является ее физиологическим антагонистом, выключающим функции этого витамина в организме. По сравнению с другими известными аналогами проявляет наибольшую активность. Используется с успехом для лечения острой лейкемии. Токсические явления, вызываемые аминоптеринном, снимаются в известной степени фактором *L. citrovorum*.

ключением
высказано
стетической
если актив
включении
вместе с ви
восстановле

Дальней
коэнзимом
а ее более
(Вильямс,
организма
тракте. Зат
vitro превра
причем это
в присутстви
указанное пр
щаяся при и
инкубации с
ный при ин
гораздо бол
почти в мил
Повидимому,
him и может

Так как в
ность холино
мере эта сни
фактором *L.*
L. citrovorum
аскорбиновая
не только пр
и с печенью
бавленный в
вой кислотам
холиноксидаз
предположени
сама фолиева
однако, что о
занная гипоте

Клетки *Le*
попарно и цепоч
экстракта или д
лимонную кисло
Фактор *L.* с
вместе с витами
зывает
ак-

ключением действия фолиевой кислоты. В связи с этим было высказано предположение, что фолиевая кислота является простетической группой холиноксидазы. Интересно отметить, что если активность холиноксидазы печени может быть подавлена включением в диету пиридина, то дачей фолиевой кислоты вместе с витамином B_{12} активность этого энзима может быть восстановлена (Дайннинг, Кейс и др., 1950б).

Дальнейшие исследования позволили предположить, что коэнзимом холиноксидазы служит не сама фолиевая кислота, а ее более активный дериват — фактор *Leuconostoc citrovorum* (Вильямс, 1951). Фактор этот, стимулирующий рост микроорганизма *L. citrovorum*¹, был обнаружен в печеночном экстракте. Затем было показано, что срезы печени способны *in vitro* превращать фолиевую кислоту в фактор *L. citrovorum*, причем этот энзиматический процесс заметно усиливается в присутствии аскорбиновой кислоты; аминоптерин тормозит указанное превращение. Эта активация, успешно осуществляющаяся при инкубации со срезами печени, не наблюдается при инкубации с ее гомогенатом (Ничл и Уэлч). Фактор, полученный при инкубации, проявляет в отношении ряда организмов гораздо большую активность, чем фолиевая кислота (иногда почти в миллион раз); он был назван «фолиновой кислотой». Повидимому, фолиновая кислота идентична фактору *L. citrovorum* и может образовываться в организме.

Так как включение в пищу аминоптерина уменьшает активность холиноксидазы печени и почек, было испытано, в какой мере эта сниженная активность может быть восстановлена фактором *L. citrovorum*. Опыты показали, что как фактор *L. citrovorum*, так и его «предшественник» (т. е. фолиевая + аскорбиновая кислота) стимулируют активность холиноксидазы не только при инкубации их с печенью нормальных крыс, но и с печенью крыс, получавших аминоптерин. Аминоптерин, добавленный в инкубируемую систему с фолиевой и аскорбиновой кислотами, несколько снижает их способность к активации холиноксидазы. На основании этих опытов было высказано предположение, что коэнзимом холиноксидазы является не сама фолиевая кислота, а фактор *L. citrovorum*; возможно, однако, что он является только частью этого коэнзима. Высказанная гипотеза, как и предположение о том, что сама фолие-

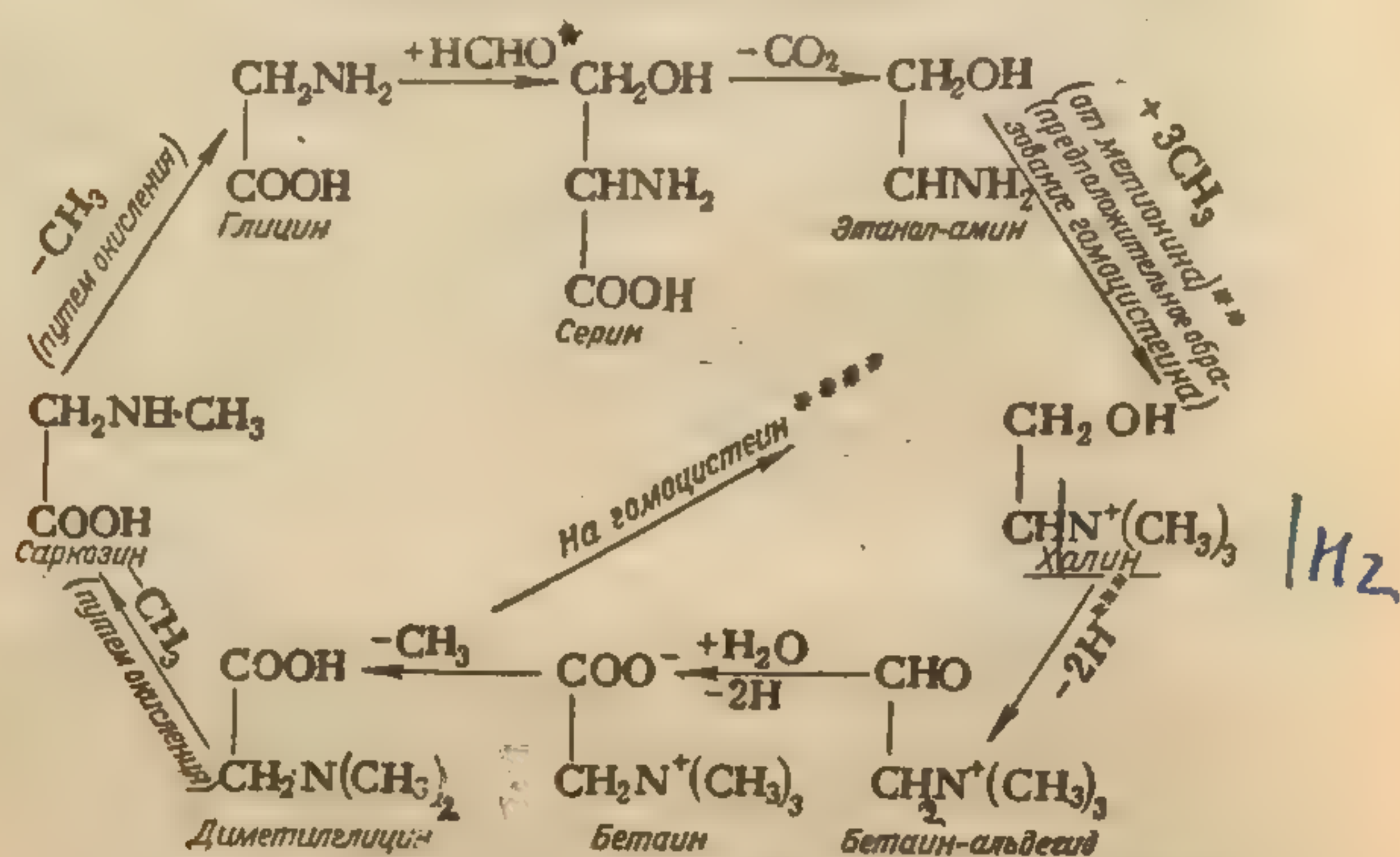
¹ Клетки *Leuconostoc citrovorum* сферической формы, располагаются попарно в цепочках. На обычных средах без добавления дрожжевого экстракта или других улучшающих рост веществ растет скудно. Усваивает лимонную кислоту в молоке. Высеивается из молока и молочных продуктов.

Фактор *L. citrovorum* очень часто находится в различных препаратах вместе с витамином B_{12} . Однако при злокачественной анемии он не оказывает влияния на эритропоэз. Обладает способностью стимулировать активность лейкоцитов.

вая кислота является простетической группой, требует дальнейшей проверки.

Учитывая приведенные экспериментальные данные, можно представить биогенез холина в виде схемы, предлагаемой А. Е. Браунштейном (личное сообщение), с незначительными дополнениями, сделанными нами в отношении участия витаминов в осуществлении определенных звеньев биогенеза.

СХЕМА БИОГЕНЕЗА ХОЛИНА



* В процессе образования серина из глицина принимает участие фолиевая кислота.

** При деметилировании метионина образуется гомоцистеин. Он может метилироваться в метионин CH₃-радикалом, освобождающимся в звене, обозначенном ****.

*** Образование беталин-альдегида связано с функцией холиноксидазы, в действии которой участвует фолиевая кислота или, быть может, фактор *L. citrovorum* («фолиевая кислота»).

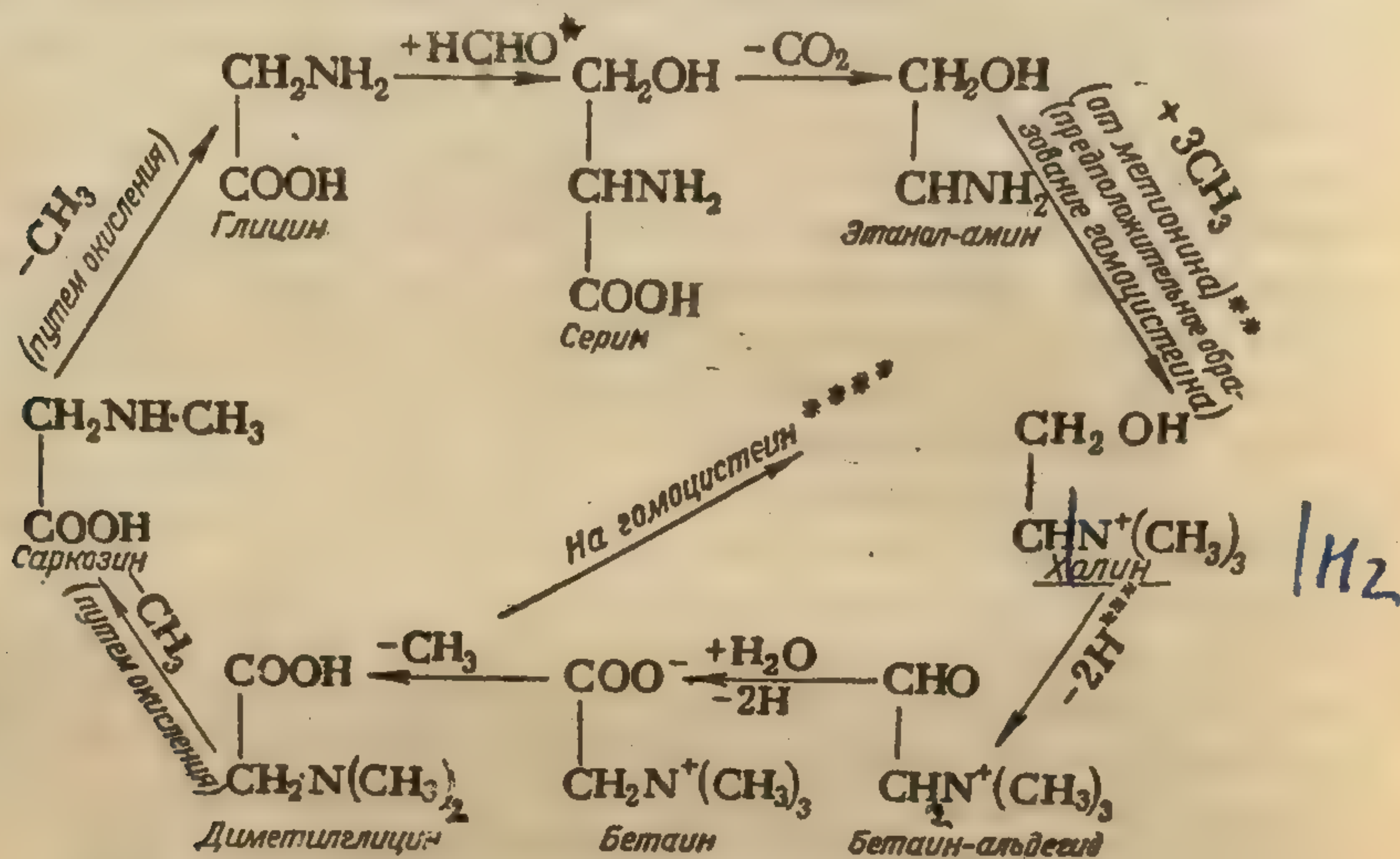
**** CH₃ переносится на гомоцистеин, из которого образуется метионин. В этом процессе принимают участие фолиевая кислота и витамин B₁₂.

Тесная связь, существующая в организме между функциями витамина B₁₂ и функциями фолиевой кислоты, проявляется, как мы видели, также в их совместном участии в процессах переметилирования. Это интимное отношение фолиевой кислоты и витамина B₁₂ к процессам переметилирования находит выражение и в том, что оба указанных витамина способны в определенных условиях уменьшать потребность организма в таких источниках активных CH₃-групп, как холин и метионин (в последнем случае, конечно, лишь постольку, поскольку речь о нем идет как об источнике метильных групп). В соответствии с этим витамин B₁₂ и фолиевая кислота способны снижать количество метионина и холина, необходимое для предупреждения жировой инфильтрации печени либо геморрагического

вая кислота является простетической группой, требует дальнейшей проверки.

Учитывая приведенные экспериментальные данные, можно представить биогенез холина в виде схемы, предлагаемой А. Е. Браунштейном (личное сообщение), с незначительными дополнениями, сделанными нами в отношении участия витаминов в осуществлении определенных звеньев биогенеза.

СХЕМА БИОГЕНЕЗА ХОЛИНА



* В процессе образования серина из глицина принимает участие фолиевая кислота.

** При деметилировании метионина образуется гомоцистеин. Он может метилироваться в метионин CH_3 -радикалом, освобождающимся в звене, обозначенном ****.

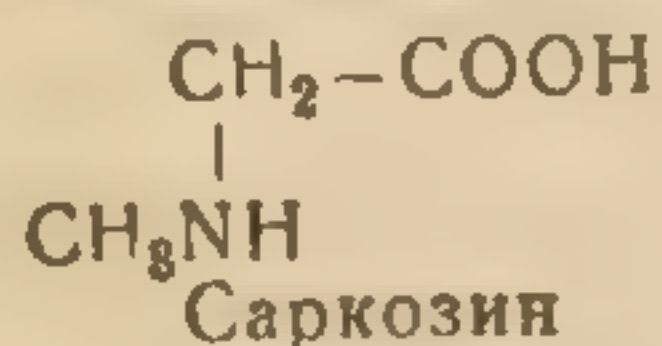
*** Образование беталин-альдегида связано с функцией холиноксидазы, в действии которой участвует фолиевая кислота или, быть может, фактор *L. citrovorum* («фолиевая кислота»).

**** CH_3 переносится на гомоцистеин, из которого образуется метионин. В этом процессе принимают участие фолиевая кислота и витамин B_{12} .

Тесная связь, существующая в организме между функциями витамина B_{12} и функциями фолиевой кислоты, проявляется, как мы видели, также в их совместном участии в процессах переметилирования. Это интимное отношение фолиевой кислоты и витамина B_{12} к процессам переметилирования находит выражение в том, что оба указанных витамина способны в определенных условиях уменьшать потребность организма в таких источниках активных CH_3 -групп, как холин и метионин.

поражения почек. Вопрос этот будет рассмотрен в дальнейшем. Здесь же необходимо подчеркнуть, что потребности организма (опыты на крысах и цыплятах) в фолиевой кислоте, витамине В₁₂ и холине столь тесно между собой связаны, что реальная потребность в каждом из этих витаминов может быть определена лишь при одновременном учете наличия и пищи двух других из них.

Образование и деметилирование саркозина. Особая специфичность метильных групп, способных к переметилированию, хорошо отражена в наблюдениях, посвященных саркозину. Последний получается путем деметилирования бетаина с отнятием у него двух из трех метильных групп и, следовательно, представляет собой метилглицин.



Саркозин является продуктом нормального обмена (опыты на крысах), и если в диету животных вводить радиобетаин или радиометионин, меченные С¹⁴ и метильной группой, то С¹⁴ затем обнаруживается в СН₃-группе саркозина. Таким образом, углерод метильной группы саркозина имеет своим источником «подвижный» метил. Однако в саркозине метил теряет свою «подвижность». Саркозин в организме деметилируется с образованием глицина (см. схему); но освобождающаяся в этом случае метильная группа неспособна к переметилированию и поэтому не может, например, участвовать в образовании метионина. Деметилирование саркозина является энзиматическим процессом и протекает с окислением метильной группы в формальдегид. Саркозиноксидаза (деметилаза) представляет собой флавопротеин.

Метилирование гликоциамин и биосинтез креатина. Процессы метилирования, при которых используются СН₃-группы метионина, холина и бетаина, имеют существенное значение во всей динамике биохимических процессов. Эти процессы связаны с образованием таких важных для организма метилированных азотсодержащих соединений, как креатин, креатинин, ансерин и адреналин. Особенно подробно изучено образование креатина. Метильная группа деметилирующегося метионина участвует в синтезе не только холина, но и креатина. В этом случае акцептором СН₃-группы является гликоциамин (гуанидинуксусная кислота).

Гликоциамин образуется в почках путем энзиматического трансамидирования (энзим трансамидаза), состоящего в переносе амидинового радикала $-\text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{NH}_2 \\ \searrow \text{NH} \end{array}$ с аргинина к глицину.

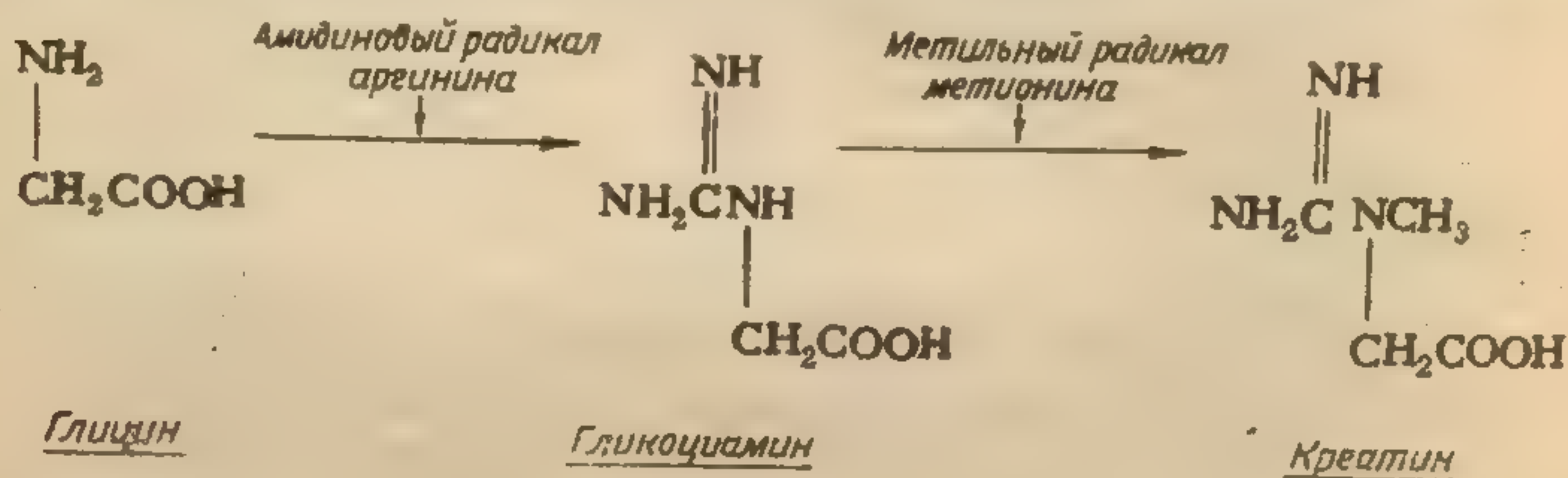
Трансамидаза обнаружена только в почках и лишь у голубей она обнаружена и в других органах. В небольших количе-

ствах гликоциамин может также образовываться из саркозина, который, однако, предварительно деметилируется. В физиологических условиях саркозин не используется непосредственно для образования креатина.

Гликоциамин является продуктом нормального обмена; он образуется также в организме человека и выводится с мочой в количестве от 25 до 40 мг ежедневно.

Креатин образуется из гликоциамин путем переметилирования.

Таким образом, в образовании креатина принимают участие три аминокислоты: глицин, аргинин и метионин. Участие аргинина доказано прямыми опытами, в которых при кормлении крыс аргинином, содержащим N^{15} в амидиновой группе, изотопный азот был обнаружен в амидиновом остатке креатина.



Самая возможность превращения гликоциамин в креатин была экспериментально доказана А. Палладиным и Л. Валленбургером еще в 1915 г. Впрыскивая кроликам гликоциамин, авторы находили у них в мышцах большее количество креатина, чем у контрольных животных, которым гликоциамин не вводился. Участие CH_3 -групп пищевого метионина в биосинтезе креатина доказано опытами с кормлением животных метионином, метильная группа которого была мечена дейтерием: в этих случаях дейтерий обнаруживался в креатине мышц (дю Виньо, Чандлер, Кон и др., 1940). Таким же путем было показано, что для биосинтеза креатина могут быть использованы CH_3 -группы холина и бетаина. Использование метильных групп метионина в процессах биосинтеза холина и креатина было обнаружено также в организме человека. У людей после трехдневного введения с пищей дейтериометионина меченые метильные группы были найдены в фосфатидах крови и в креатинине мочи.

Очень существенно то обстоятельство, что недостаток метионина и холина в пище не уменьшает ни содержания креатина в мышцах, ни выведения креатина и креатинина с мочой. Образование креатина не зависит, следовательно, от наличия пищевых источников метильных групп, а может быть обеспечено эндогенно образующимися «подвижными» CH_3 -радикалами. Поскольку при недостатке пищевых источников «под-

вижных» CH_3 -групп образование креатина сопровождается жировой инфильтрацией печени, нужно полагать, что в тех случаях, когда ресурсы метильных групп организма ограничены, они предпочтительнее используются для образования креатина, чем для образования липотропно действующего холина.

Ввиду того что эти опыты были проведены на молодых животных, некоторые авторы считают, что речь в них шла о предпочтительном обеспечении процессов роста, связанных с усиленным образованием креатина.

Существенно и то обстоятельство, что для образования креатина метионин является гораздо более эффективным донатором CH_3 -групп, чем холин. В печени, а некоторыми авторами также в поперечнополосатых мышцах обнаружены энзиматические системы, способные переносить активную CH_3 -группу с метионина на холина к гликоциамину и образовывать креатин. Таких энзиматических систем не обнаружено в других органах, причем, видимо, перенос CH_3 -групп с холина и метионина связан с функцией различных энзимов. Некоторые исследователи считают, что аскорбиновая кислота ускоряет синтез креатина мышцей и что этот синтез (опыты *in vitro*) приобретает еще большую интенсивность в присутствии ионов двухвалентного железа и кобальта. Эти данные привлекают особое внимание в свете исследований Б. Гольдштейна и его сотр. (1941, 1950), а также Кручаковой, установивших роль железа в обмене аскорбиновой кислоты. Так как приведенные опыты говорят о способности аскорбиновой кислоты оказывать влияние на интенсивность метилирования гликоциамин (правда, речь идет о реакции *in vitro*), нужно иметь в виду, что функция аскорбиновой кислоты находится в определенных взаимоотношениях с функцией фолиевой кислоты и витамина B_{12} — двух факторов, имеющих непосредственное отношение к процессам переметилирования и связанных с биосинтезом метионина.

Поскольку возникает вопрос о роли аскорбиновой кислоты в синтезе креатина, следует напомнить об исследованиях А. Палладина, а также А. Палладина и А. Кудрявцевой, обнаруживших у С-авитаминозных свинок нарушение обмена креатина.

Все приведенные данные требуют, однако, дальнейшей проверки, так как некоторые авторы ставят даже под сомнение самую способность мышечной ткани синтезировать креатин из гликоциамин (П. Гаркави, 1951).

Одним из наиболее существенных фактов, установленных при изучении эндогенного синтеза креатина, является необратимость процесса метилирования гликоциамин. В то время как образовавшийся после метилирования этаноламина холин может служить источником CH_3 -групп, в креатине метильный радикал теряет свою подвижность и, следовательно, не может

служить донатором CH_3 -групп для образования холина или метионина. Поэтому при холиновой недостаточности креатин не может предохранить ни от жировой инфильтрации печени, ни от «геморрагической дегенерации» почек. Поскольку в организме постоянно возникает конкуренция за обладание метильными группами, нарушение определенных количественных взаимоотношений между веществами, участвующими в процессах переметилирования, может привести к эндогенной метильной недостаточности с развитием определенных патологических процессов. Действительно, при субоптимальном содержании в диете метионина (в отсутствие холина) введение в организм гликоциамина вызывает явную задержку роста молодых животных; в случаях же достаточного (но не избыточного) содержания в пище холина введение гликоциамина приводит к ожирению печени. Не исключена возможность, что при некоторых нарушениях обмена в организме может возникнуть ситуация «борьбы» за обладание метильными группами, способная повлечь за собой развитие патологического синдрома метильной недостаточности.

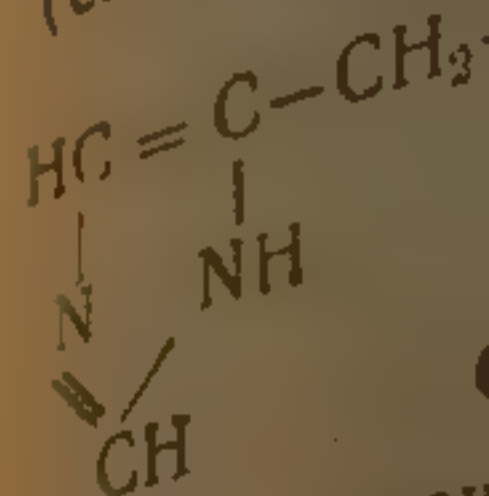
Дальнейшие исследования должны решить вопрос о том, наблюдаются ли в клинике патологические процессы, подобные полученным в эксперименте.

Разница в биологической устойчивости связи метильных групп в различных метилированных соединениях сказывается еще в одном отношении. Если вводить в организм меченый метионин, холин либо бетаин, то в выдыхаемом воздухе обнаруживается CO_2 с меченым углеродом. Если же вводить через рот либо парентерально креатин или креатинин, меченные C^{14} в метильной группе, то в выдыхаемом воздухе CO_2 с меченым углеродом не обнаруживается вовсе либо обнаруживается в ничтожном количестве (Макензи и др.). Таким образом, метильные группы метионина, холина и бетаина превращаются в CO_2 ; этого не происходит с метильными группами креатина. Следовательно, метильные группы креатина не только не участвуют в реакциях переметилирования, но не подвергаются и окислительному деметилированию.

Образование ансерина. К числу экстрактивных веществ мышечной ткани относятся карнозин и ансерин. Физиологическая роль этих соединений еще неясна; имеются основания считать, что карнозин связан с фосфорным обменом мышц (С. Северин). Некоторые исследования говорят о возможном участии карнозина в составе энзиматической системы, декарбоксилирующей щавелевоуксусную кислоту (О. Шишова).

Карнозин представляет собой дипептид β -аланина и 1-гистидина и впервые был выделен из мясного экстракта В. Гулевичем и С. Амираджиби. Ансерин является метилированным дериватом карнозина и был впервые найден Н. Толкачевской в мышцах кур. В то время как в мышцах одних видов живот-

ных преобла-
тающие, в т
ных (кроли
(см. Н. Юд



Карнозин

Опыты по
дит от метио
метионином
полученном
карнозина и
мышц не уд
кави).

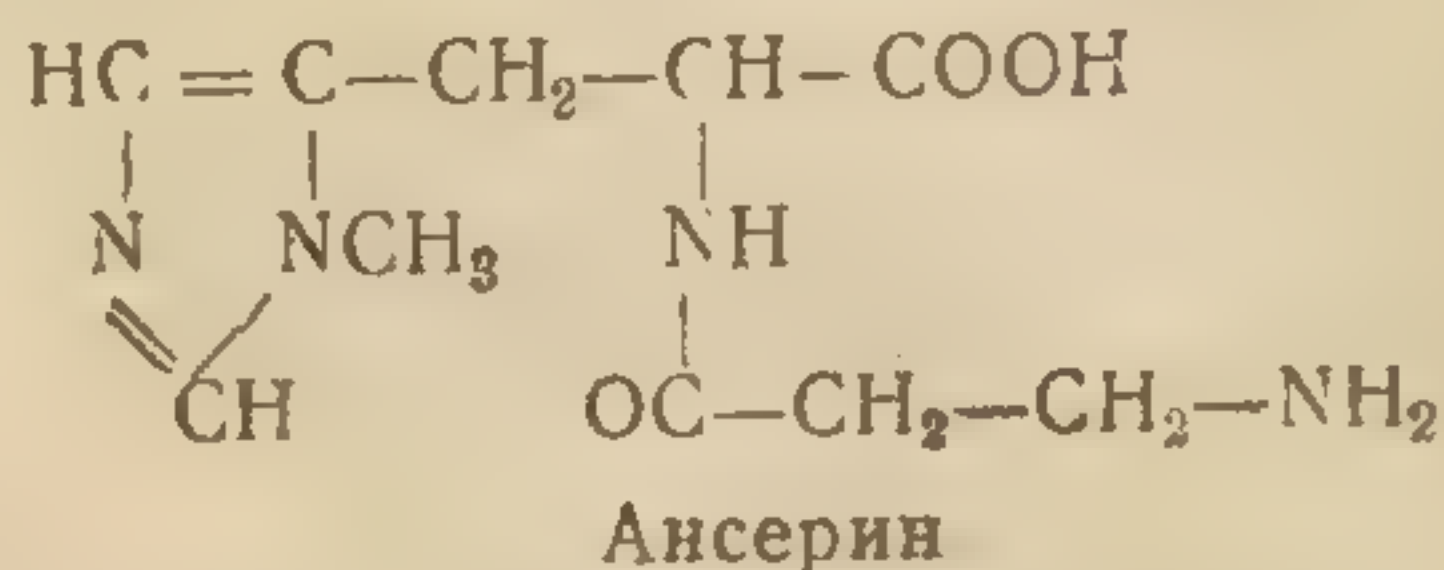
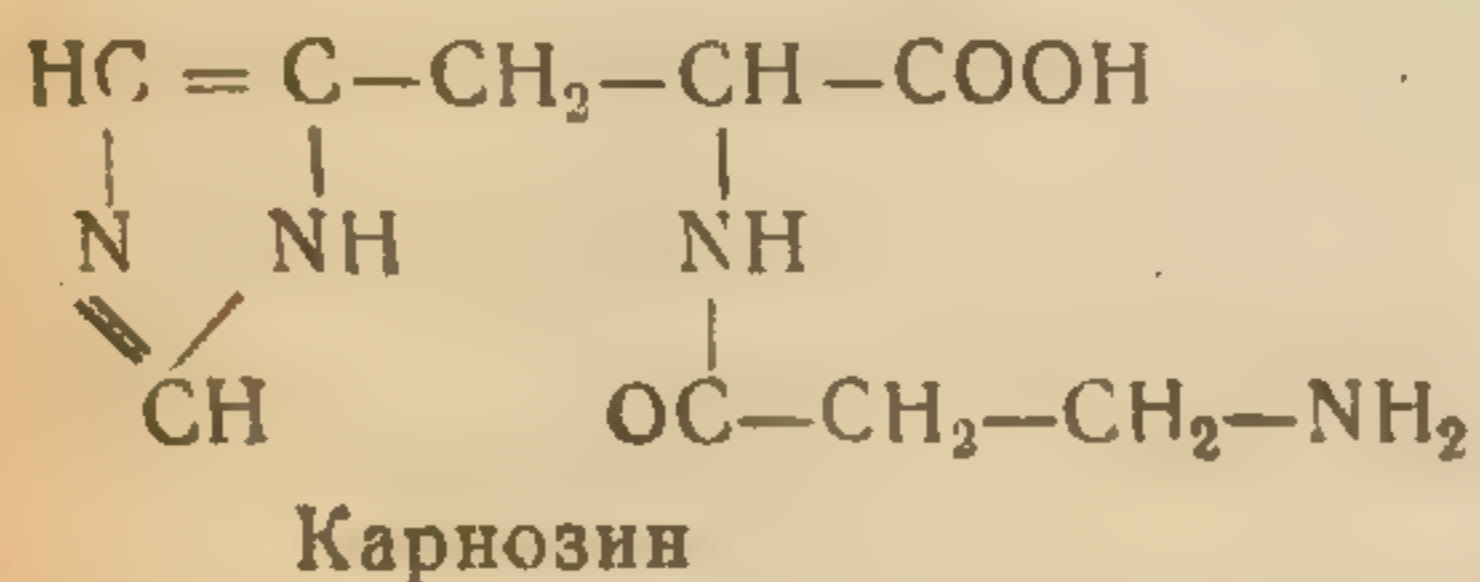
Происхож

ления крыс
радиоактивн
радиоактивн
выделяемом
метильная г
самым устан
адреналина
ливают так
собразование
разных физи
моментом я
торых речь

Особое в
лекает еще
средственной
но исследов
связано с о
данных гово
налину, т. е
шественнику

Ввиду то
ными медиа
ных узлах
ного раздр
изучение вз
только отк
соотношения
функцией на
нез

ных преобладает ансерин (рыбы, птицы, некоторые млекопитающие, в том числе собаки), в мышцах других видов животных (кролики, рогатый скот и др.) преобладает карнозин (см. Н. Юдаев). В мышцах человека ансерин не обнаружен.



Опыты показали, что метильный радикал ансерина происходит от метионина пищи. После кормления животных дейтериометионином меченая CH_3 -группа была обнаружена в ансерине, полученном из мышц. Однако в опытах *in vitro* при инкубации карнозина и метионина со срезами печени либо с гомогенатом мышц не удалось наблюдать образования ансерина (П. Гаркави).

Происхождение метильной группы адреналина. После кормления крыс метионином, содержащим в метильной группе радиоактивный углерод (C^{14}), значительное количество этого радиоактивного углерода обнаруживается затем в адреналине, выделяемом из надпочечников. Эти опыты показывают, что метильная группа адреналина происходит от метионина, и тем самым устанавливают возможную зависимость образования адреналина от состава пищевого режима. Эти опыты устанавливают также существование функциональной связи между образованием адреналина и всей остальной системой многообразных физиологических процессов, для которых связующим моментом являются те формы обмена метильных групп, о которых речь была выше.

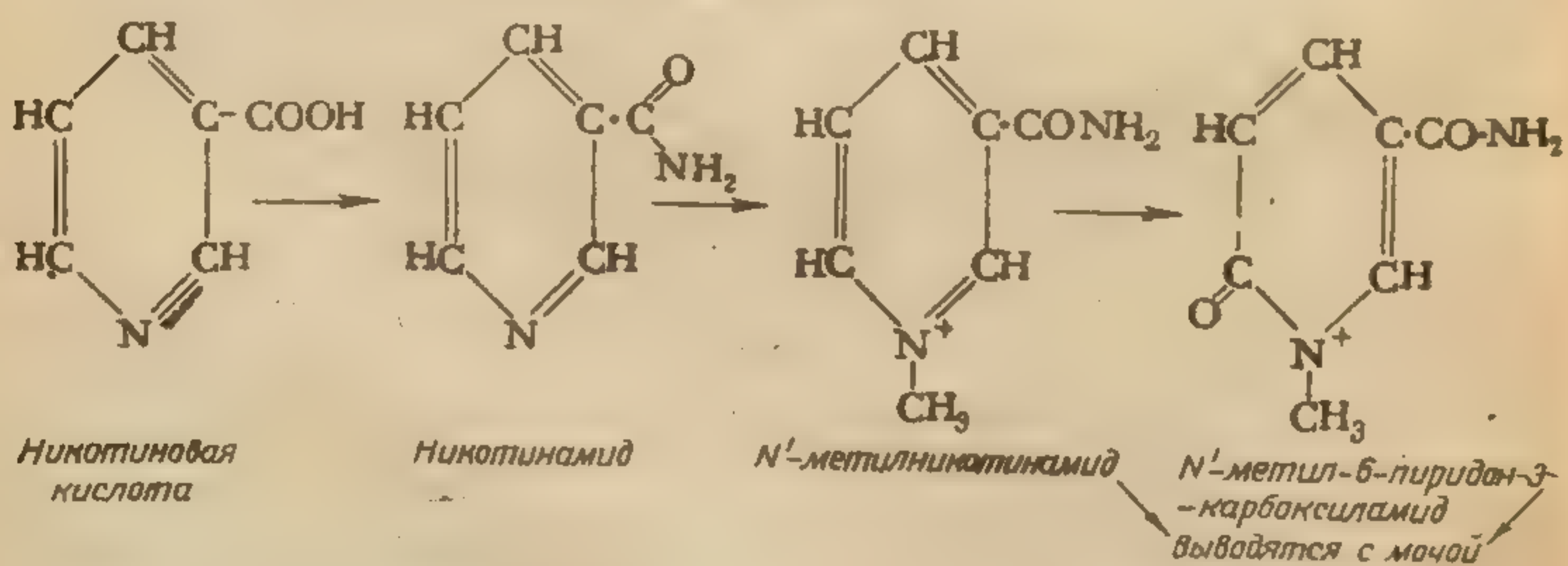
Особое внимание вопрос об образовании адреналина привлекает еще и потому, что ряд исследований говорит о непосредственной близости к адреналину симпатин. Согласно исследованиям А. Утевского, происхождение симпатинов связано с окислительным обменом адреналина, а ряд других данных говорит даже об идентичности симпатина с параадреналином, т. е. неметилированным амином — возможному предшественнику адреналина в надпочечниках.

Ввиду того что симпатин является теми нейро-гуморальными медиаторами, которые, образуясь в симпатических нервных узлах и окончаниях, участвуют здесь в проведении нервного раздражения, можно не сомневаться, что дальнейшее изучение взаимосвязи между всеми описанными процессами не только откроет существенные, до сих пор еще неизвестные соотношения между динамикой биохимических процессов и функцией нервной системы, но позволит также раскрыть и генез ряда патологических состояний.

Ряд авторов неоднократно связывал гипотонию, наблюдаемую при дистрофии (М. Бренер, Г. Ланг, М. Хвиливицкая), с недостаточным содержанием белка в пище заболевших.

Поскольку в конечном счете источником метильных групп в организме является белок (источник метионина) и богатый лецитинами жир (источник холина), мысль о роли недостаточного образования гормона надпочечника в происхождении гипотонии у лиц, страдающих дистрофией, заслуживает внимания (М. Бренер и др.). Однако это положение может рассматриваться лишь как гипотеза, так как при нарушениях питания функция надпочечников и всей хромафинной системы может нарушаться не только вследствие возникновения недостатка CH_3 -радикалов.

Метилирование никотиновой кислоты. Почти полвека назад было установлено, что одним из основных процессов, связанных с обменом поступившей в организм никотиновой кислоты, является ее метилирование. Выделяющийся с мочой метилированный продукт принимался прежде за тригонеллин (N^1 -метилникотиновая кислота). В дальнейшем было установлено, что судьба введенной в организм никотиновой кислоты или ее амида различна у животных разного вида. Некоторые виды животных выводят с мочой метилированный дериват никотиновой кислоты лишь в ничтожных количествах (если он вообще выводится). В тех же случаях, когда никотиновая кислота подвергается метилированию, она выводится в форме N^1 -метилникотинамида (т. е. тригонелламида, а не тригонеллина) и продукта его дальнейшего окисления — N^1 -метил-6-пиридон-3-карбоксиламида (см. схему).



У человека, собаки и крысы основная масса введенной никотиновой кислоты либо никотинамида выводится в метилированном виде. У человека в этих случаях выводится с мочой N^1 -метилникотинамид и пиридон в равных частях, а у крыс — до 50% N^1 -метилникотинамида и только около 3% пиридона (крысы выводят 15% свободной никотиновой кислоты, а остальное количество — в невыясненной форме).

Некоторые авторы считают, что после нагрузок никотин-

амидом пиридон ■ моче у человека преобладает над N¹-метил-никотинамидом.

Печеночная ткань *in vitro* способна из никотинамида образовывать N¹-метилникотинамид, но неспособна осуществлять такой же синтез из никотиновой кислоты. Поскольку и никотиновая кислота, и ее амид, будучи введены в организм, оба в равной мере могут образовывать метилникотинамид, нужно полагать, что либо печеночная ткань *in vitro* неспособна к предварительному амидированию никотиновой кислоты, либо при постановке указанного опыта не были созданы необходимые условия. В печени крыс был обнаружен фермент никотинамидметилкиназа, катализирующий синтез N¹-метилникотинамида из никотинамида и 1-метионина.

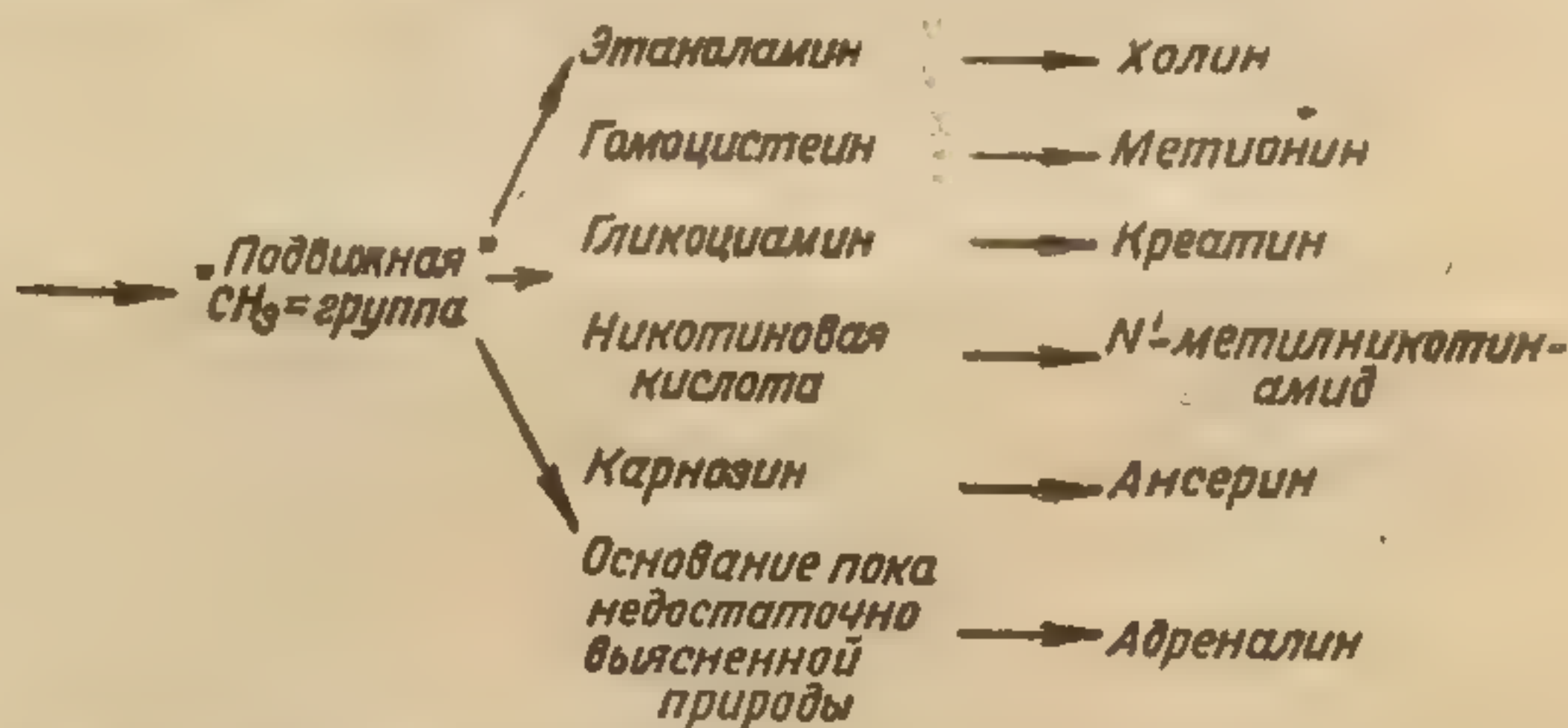
Никотиновая кислота является противопеллагрическим витамином (витамин PP). Будучи акцептором СН₃-групп, этот витамин, таким образом, включается в общую систему биохимических процессов, связанных с переносом метильных групп. Отсюда вытекает его участие в конкуренции за «обладание» имеющимися в организме метильными ресурсами. В случае ограниченности этих ресурсов такая конкуренция может, при избытке введенной никотиновой кислоты, привести к истощению СН₃-групп с последующим развитием патологического процесса, свойственного холиновой недостаточности; другими словами, создается картина, аналогичная той, которая развивается при включении в пищу гликоциамин. Вопрос этот будет рассмотрен в дальнейшем, здесь же следует указать, что если вводить избыточные количества никотиновой кислоты либо ее амида, особенно если пища содержит недостаточное количество белка, то у экспериментальных животных действительно развивается ожирение печени и наблюдается торможение процессов роста.

Предположение некоторых авторов, что метилирование никотиновой кислоты представляет собой обратимую реакцию, не нашли подтверждения в позднейших исследованиях с изотопным N¹-метилникотинамидом.

Выше уже было указано, что метилирование никотиновой кислоты происходит в организме не у всех видов животных. Путь обмена ее у травоядных — морская свинка, кролик, коза, овца и др. — иной ■ в моче у них N¹-метилникотинамид не обнаруживается. При нагрузках значительными количествами никотинамида из организма свинки, кролика, козы, лошади и др. ■ метилированном виде выводится лишь около 1% его. В моче морской свинки N¹-метилникотинамид обычно не обнаруживается, но самая способность к метилированию находится в ее организме как бы в дремлющем состоянии. Опыты, проведенные Г. Черкес (1952а), показали, что при голодании морских свинок у них в моче появляется значительное количество N¹-метилникотинамида. При нагрузках никотиновой кислотой

или никотиномидом содержание метилированного амида никотиновой кислоты в моче еще больше увеличивается. Поскольку введенная никотиновая кислота не вызывает в организме свинки истощения ресурсов «подвижных» CH_3 -групп, введение даже больших количеств ее не приводит к жировой инфильтрации печени, как это имеет место у крыс. Выше уже было отмечено, что особенности обмена метильных групп в организме свинки сказываются не только на судьбе никотиновой кислоты, но и на процессах биосинтеза метионина (стр. 17). Поэтому лишение свинки холина также не ведет к развитию жировой инфильтрации печени. Этот факт подчеркивает вероятное единство всех звеньев обмена, связанных с метилированием и переметилированием.

Рассмотренные нами процессы переметилирования представлены в следующей схеме.



Использование организмом CH_3 -групп в качестве обезвреживающего фактора. Существенное значение имеют данные, касающиеся использования организмом метильного радикала в качестве обезвреживающего фактора. Открытие этой функции метильной группы и послужило началом изучения процессов метилирования еще задолго до того, как было установлено более широкое значение этого процесса в общей динамике межтучного обмена.

В 1887 г. Гис указал на то, что введенный в организм пиридин выводится из него с мочой в метилированном состоянии. Позднее было доказано, что такая же судьба постигает селен и теллур. Установив, что введенный в организм теллур выводится с мочой в метилированном виде, Гофмейстер предположил, что в данном случае для обезвреживания используются те метильные группы, которые в нормальных условиях расходуются в организме на образование других веществ. Гофмейстер тогда же высказал предположение, что отщепление метильной группы связано с ферментативным процессом и что к числу веществ, образующихся при метилировании, относятся холин и креатин. Описанный выше факт метилирования никотиновой кислоты был открыт именно при изучении процесса обезвреживания ее как производного пиридина.

Способность CH_3 -группы участвовать в процессах обезвреживания была использована в профилактических и терапевтических целях при ряде промышленных интоксикаций (см. главу XI). Для этого были применены как сами источники метильных групп (метионин и холин), так и соответствующие богатые ими пищевые продукты.

Липотропное действие метильных производных пуринов. Широко используемые для лечебных целей кофеин (триметилксантин), теобромин (диметилксантин, диметилдиоксипурин) и теофиллин (1—3-диметилксантин) в организме частично окисляются, частично деметилируются и выводятся в виде метилированной мочевой кислоты. Опыты показали, что эти производные пуринов не могут служить источником «подвижного» CH_3 -радикала, но в то же время, видимо, способны оказывать липотропное действие. Если из диеты исключить метионин и холин и включить гомоцистин, то рост молодых крыс задерживается, так как при отсутствии метильных групп невозможен биосинтез метионина из гомоцистина. Дополнительное включение в диету кофеина также не меняет положения. Опыт этот говорит, следовательно, о том, что метильные группы кофеина неспособны метилировать гомоцистин. Вместе с тем оказалось, что включение в бесхолиновую диету кофеина предохраняет от развития характерной «геморрагической дегенерации» почек. Включение в бесхолиновую диету кофеина, теобромина или теофиллина предотвращает накопление жира в печени.

Таким образом, не обладая способностью обеспечивать метилирование гомоцистина в отсутствие холина, метильные производные пуринов могут предотвращать жировую инфильтрацию печени и изменения в почках. Некоторые авторы сравнивают действие этих метильных производных пуринов с действием диметиламиноэтанола, который, будучи неспособен обеспечить метильные группы для осуществления процесса переметилирования, может предотвращать накопление жира в печени животных, пища которых лишена холина (стр. 16). Механизм липотропного действия метильных производных пурина остается невыясненным.

Результаты приведенных наблюдений требуют, однако, дальнейшей проверки. Дело в том, что теофиллин заметно снижает аппетит и уменьшает количество поедаемой пищи, что ведет к снижению веса тела. Уменьшение веса вызывает также теобромин и кофеин, хотя они и не снижают заметным образом аппетит. Ниже будет показано, что истощение животных, вызываемое голоданием, не только предотвращает накопление жира в печени, но может ликвидировать уже накопившийся в ней жир (стр. 95 и 99). Для того чтобы наблюдавшийся липотропный эффект от производных пурина мог быть отнесен к проявлению их специфического действия, необходимо даль-

нейшими опытами исключить возможное влияние присоединяющихся последствий общей пищевой недостаточности.

Понятие о физиологически подвижной CH_3 -группе. На основе изложенного экспериментального материала возникло представление о «подвижной», лабильной метильной группе, значение и судьба которой в организме функционально отличаются от других метильных групп. Понятие о «подвижности» этого химического радикала связано с представлением о его способности участвовать в процессах переметилирования (трансметилирования), с представлением о способности переходить в организме от одного метаболита к другому. Способность организма к эндогенному образованию физиологически утилизируемых метильных групп выражена в ограниченных размерах. Поэтому основным источником метильных групп для организма служит пища. В ней метильные группы связаны с азотом либо с серой таких донаторов, как холин (лецитин), метионин (белок) и бетаин. Следует при этом иметь в виду, что бетаин содержится в пище лишь в ничтожных количествах. Мы уже видели, что в одних случаях группа CH_3 сохраняет после переметилирования свою «подвижность» (например, в метионине, холине, бетаине), в других же случаях, как, например, в креатине, она эту «подвижность» теряет. В то же время само по себе деметилирование далеко не всегда связано с освобождением именно физиологически активной CH_3 -группы: при деметилировании саркозина, например, метильная группа его подвергается окислению (в формальдегид). Мы указывали и на то, что опытами с изотопами обнаружено также окисление определенных количеств CH_3 -групп холина и метионина в CO_2 (стр. 24).

Поскольку способность животного организма к эндогенному образованию «подвижных» метильных групп очень ограничена и, следовательно, нормальное течение процессов обмена возможно лишь при достаточном введении источников CH_3 -радикалов с пищей, в число незаменимых компонентов пищевого режима, наряду с некоторыми аминокислотами, витаминами и другими подобными веществами, должен быть также включен и «подвижный» метильный радикал. По сравнению с другими незаменимыми веществами этой группы метильный радикал отличается простотой химической структуры.

Физиологические функции холина тесно связаны с судьбой радикала CH_3 в организме. Поэтому проблема холиновой недостаточности является в значительной мере также проблемой метильной недостаточности. Метильная же недостаточность в свою очередь проявляется симптомами недостаточности холиновой.

Эндогенное образование CH_3 -радикала. Крайне существенным является то обстоятельство, что даже в случаях, когда пища животных хорошо обеспечена холином, включение в диету метионина с меченым по метилу водородом ведет к появле-

нию этих меченых метильных групп в тканевом холине. С другой стороны, был констатирован переход CH_3 -группы холина пищи в метионин тканей при достаточном обеспечении диеты метионином. Эти опыты говорят о том, что эндогенные перемещения CH_3 -радикала между холином и метионином являются обычным звеном общей динамики обмена, существующим независимо от того, обеспечена ли пища этими двумя веществами либо они в ней отсутствуют. Но еще большего внимания заслуживает тот несомненный факт, что холин в организме может образовываться даже при отсутствии в пище источников «подвижных» метильных групп. Следует указать, что возможность подобной формы образования холина была предусмотрена еще В. Гулевичем (1896), который писал в своей диссертации, что «потребность организма в холине... покрывается не исключительно за счет пищи». Состояние науки того времени не позволяло произвести экспериментальную проверку высказанного предположения, но самый путь решения возникшей задачи В. Гулевич наметил правильно, и именно по этому пути пошли впоследствии исследователи, решавшие поставленный вопрос. «Для решения вопроса об источниках образования (происхождения) холина в организме, — писал В. Гулевич, — большое значение имели бы, бесспорно, опыты кормления животных пищей, свободной от соединений холина». В наши дни, когда существуют уже необходимые методические предпосылки, опыты полностью подтвердили предположения В. Гулевича.

Действительно, было установлено, что даже при отсутствии в пище липотропных метильных групп в организме может происходить образование холина (Стеттен, 1942). Однако количество образующегося таким путем холина недостаточно, чтобы предохранить животных от ожирения печени. В пользу возможности эндогенного образования холина говорил уже тот факт, что как при полном голодании, так и при исключении из диеты одних только липотропных факторов содержание холина в тканях не изменяется. Опыты показали, что если вводить меченый этаноламин в экспериментальную диету, содержащую столь небольшое количество «подвижных» метильных групп, что она вызывает жировую инфильтрацию печени, то содержание меченого изотопом холина в фосфолипидах тканей не отличается от количества, определяемого у животных, обеспеченных полноценной пищей. Такое явление имеет место как при значительном, так и при недостаточном количестве белка в пище (Стеттен, 1942; Стеттен и Грейль). Опыты эти дали основание высказать предположение, что процесс метилирования этаноламина происходит в организме (опыты на крысах) даже тогда, когда извне поступает недостаточное количество CH_3 -групп, и что, следовательно, содержание холина в организме зависит не только от его количества в диете, но и от состояния эндогенного (биологического) синтеза.

Из этих исследований, естественно, вытекал вопрос о происхождении эндогенных метильных групп, участвующих в образовании холина. Можно было предположить существование двух источников таких эндогенных непищевых CH_3 -групп: с одной стороны, они могли происходить в результате жизнедеятельности кишечной флоры, с другой — они могли образовываться в тканях самого животного. Если бы вопрос был решен в пользу последнего предположения, то нужно было признать хотя бы частичную способность организма к синтезу биологически активных метильных групп.

В первую очередь возник вопрос о роли кишечной флоры. Действительно, опыты показали, что молодые крысы, получавшие пищу, которая была лишена всех известных источников CH_3 -группы и единственной серосодержащей аминокислотой которой был гомоцистин, продолжали расти, и в их тканях можно было обнаружить метионин и цистин. Если вместе с экспериментальной диетой животные получали сульфаниламидный препарат, подавляющий жизнедеятельность кишечной флоры, то рост таких животных останавливался. В этих опытах было также отмечено, что добавление к «безметильной» диете неочищенного печеночного экстракта восстанавливает способность животных к росту (Теннис и др., Беннетт и сотр., 1944; 1946). Мысль о возможном значении кишечной флоры в происхождении непищевых CH_3 -групп поддерживалась опытами некоторых авторов, наблюдавших при исключении из пищи холина большее число случаев и более тяжелое поражение почек у животных, находившихся в индивидуальных клетках, по сравнению с животными, помещавшимися в клетках группами. Меньшая поражаемость почек в последнем случае связывалась с копрофагией.

Обнаружив способность печеночного экстракта активировать образование либо использование подвижных CH_3 -групп, Беннетт и ее сотрудники вначале не установили природы фактора, содержащегося в экстракте и обуславливающего осуществление этого феномена. Тем не менее они все же считали, что этот фактор не имеет отношения к антианемическому веществу. Однако в дальнейшем, когда ряд авторов установил несомненное участие фолиевой кислоты и витамина B_{12} в обмене физиологически активных CH_3 -групп, Беннетт в более поздних работах (1949) показала, что совместная дача фолиевой кислоты и витамина B_{12} может обеспечить такой же эффект, как и печеночный экстракт. Роль одного из этих антианемических витаминов в обмене подвижных метильных групп выявилась особенно отчетливо, когда была показана возможность роста молодых крыс, получающих диету, лишенную всех известных источников метильных групп, но содержащую витамин B_{12} и гомоцистин: речь шла, конечно, о биосинтезе метионина. Эти опыты, а также результаты ряда других

исследований
ния в органи
групп; было
витамином B
вопрос об и
до Виньо,
ных опытов
рильных усл
дений кише
животные с
Холин, выде
терий в мети
«стерильным
синтеза акти
Этот опыт
«подвижных
В связи с
ственнике «
с изотопом
мественник
атома I-сери
нее всего, ф
ином альдег
ную группу.
Опыты Г
первоначаль
реакции раз
ратимое фе
и муравьино
изотопов; во
цессах биол
ле ли мурав
открытым. И
зование фор
ми органич
Тот фак
ви, а форма
к продуктам
Наконец
и in vitro,
активного
дить подк
ней животн
в метильн
же в опыта
диоактивно
образуется
хол...

исследований не оставляли сомнений в возможности образования в организме крыс физиологически активных метильных групп; было также ясно, что их образование контролируется витамином В₁₂ и фолиевой кислотой, но оставался нерешенным вопрос об их происхождении. Вопрос этот был решен в 1950 г. дю Виньо, Ресслер и Рочелом. Этим авторам путем специальных опытов удалось воспитать молодых животных в стерильных условиях таким образом, что даже в конце наблюдений кишечник их оставался стерильным. Во время опыта животные с питьевой водой получали тяжелую воду (D₂O). Холин, выделенный из тканей таких животных, содержал дейтерий в метильных группах. Поскольку животные эти были «стерильными», опыт устанавливал возможность эндогенного синтеза активных СН₃-групп самими тканями организма крыс. Этот опыт не исключает, конечно, возможности образования «подвижных» метильных групп также флорой кишечника.

В связи с описанными фактами возникает вопрос о предшественнике «подвижного» СН₃-радикала в организме. Опыты с изотопом углерода C¹⁴ показали, что одноуглеродный предшественник метильной группы происходит от β-углеродного атома l-серина либо от α-углеродного атома глицина. Вероятнее всего, речь идет о муравьиной кислоте либо о муравьином альдегиде, которые затем восстанавливаются в метильную группу.

Опыты Г. Виленкиной показали, что фермент глициногенеза первоначально отщепляет β-углерод серина путем анаэробной реакции разуплотнения, очевидно, в виде формальдегида. Обратимое ферментативное взаимопревращение формальдегида и муравьиной кислоты в тканях животных доказано методом изотопов; вопрос же о том, в какой форме используется в процессах биологического синтеза одноуглеродный остаток — в виде ли муравьиной кислоты или формальдегида — остается пока открытым. Более вероятно, по мнению А. Браунштейна, использование формальдегида, легко конденсирующегося с различными органическими соединениями.

Тот факт, что муравьиная кислота была обнаружена в крови, а формальдегид — в моче, говорит о принадлежности их к продуктам нормального обмена.

Наконец, исследованиями, проведенными как *in vivo*, так и *in vitro*, доказана была и самая возможность образования активного метила из муравьиной кислоты. Если крысам ввести подкожно меченую соль муравьиной кислоты, то из тканей животных можно выделить метионин и холин с изотопом в метильных группах. Аналогичные результаты получены также в опытах *in vitro*. При инкубировании срезов печени с радиоактивной муравьиной кислотой в присутствии гомоцистеина образуется метионин, в присутствии диметиламиноэтанола — холин; в обоих случаях метильная группа была радиоактивной.

Существенно, что если инкубирование производится со срезами печени крыс, не получавших фолиевой кислоты или витамина B_{12} , то из гомоцистеина метионин не образуется (Саками и Уэлч).

Опыты показали, что муравьиная кислота способствует образованию CH_3 -метионина также срезами печени свинок (Берг), у которых процессы метилирования отличаются от таковых в организме крысы. Эти опыты выявили также, что образование метильных групп метионина из муравьиной кислоты происходит у свинок без промежуточного образования метильных групп холина и бетаина. Исследования эти, таким образом, подтверждают существование иного пути метилирования гомоцистеина, чем только CH_3 -группами бетаина.

Выше было уже указано (стр. 11), что этаноламинная часть холина происходит либо из серина, либо из глицина, причем в последнем случае этаноламин образуется также через серин из глицина путем конденсации с муравьиной кислотой. Приведенные выше данные говорят о том, что и метильная часть холина происходит от β -углеродного атома серина либо α -углеродного атома глицина через предварительное образование той же муравьиной кислоты (либо муравьиного альдегида). Опыты, проведенные *in vivo* и *in vitro*, вместе с тем говорят о том, что во всей системе этих реакций, связанных с обменом глицина, серина, муравьиной кислоты и активных метильных групп, существенную роль играют фолиевая кислота и витамин B_{12} . Физиологическое значение обоих витаминов определяет их роль в процессах переметилирования. Вероятно, именно эти функциональные связи и лежат в основе тех взаимоотношений между обменом холина и обменом обоих «антианемических» витаминов, которые выражаются в способности последних уменьшать потребность организма в холине. Об этом речь будет в дальнейшем.

Привлекает внимание еще одно обстоятельство. Если в эндогенном синтезе холина используются структурные группы, происходящие от серина, то со своей стороны структурные элементы холина обеспечивают обратный процесс: опыты показали, что муравьиная кислота (муравьиный альдегид?), образующая вместе с глицином серин, может происходить из метильных групп холина. Если подопытным крысам вводить глицин зондом через пищевод, а подкожно вводить холин с меченным в метильной группе углеродом (C^{14}), то этот изотоп можно обнаружить в серине, выделяемом из печени. В этом серине C^{14} находится в β -положении (Саками, 1949). В связи с этим следует напомнить, что одноуглеродный предшественник эндогенно образующейся «подвижной» метильной группы, участвующей в образовании холина, происходит именно от α -углеродного атома серина.

Несмотря на установление фактов, свидетельствующих

■ существовании эндогенного синтеза физиологически активной CH_3 -группы, отношение к ней как к незаменимому пищевому фактору не изменилось. Объем эндогенного синтеза ее невелик, и поэтому при выключении холина (и метионина) из диеты всегда развивается поражение печени и почек. Особенно велика потребность в метильных группах на самых ранних этапах жизни животного. В этом заключается одна из причин того, что поражение почек особенно часто развивается у тех животных, диета которых лишена холина с первых же дней после окончания грудного вскармливания; с возрастом, когда потребность в холине снижается, возможно даже спонтанное излечение почек. В физиологии питания известен и другой аналогичный пример такой относительной незаменимости пищевого фактора. Хотя организм крысы и обладает способностью к эндогенному образованию аргинина, тем не менее количество этой аминокислоты, образующейся эндогенным путем, недостаточно, чтобы полностью обеспечить нормальный рост молодых животных.

Таким образом, основными источниками подвижных метильных групп для организма остаются холин и метионин пищи. Следует также иметь в виду, что способность к эндогенному синтезу подвижного CH_3 -радикала пока установлена только для организма крысы. Исследования же показывают, что способность организма крыс синтезировать некоторые витамины (аскорбиновую кислоту, никотиновую кислоту и др.) отнюдь не говорит еще о том, что такой же синтетической способностью наделены и другие организмы, в том числе организм человека.

Синтетические способности различных организмов. Исследования показали, что исключение холина из пищи ведет к развитию патологического процесса у самых разнообразных видов животных. Была доказана необходимость наличия холина в пище собак, свиней, кроликов, морских свинок, крыс, мышей, цыплят, индеек и др. Организм человека также нуждается в постоянном обеспечении пищи холином. Синтетические способности организмов изученных млекопитающих отличаются от синтетических способностей организма птиц. В то время как у млекопитающих (в том числе, видимо, и у человека) замена холина метионином может предотвратить развитие холиновой недостаточности, в отношении птиц метионин такой способностью не обладает. Добавление метионина к диете цыплят, лишенной холина, не предотвращает развития перозиса и не обеспечивает нормального роста птиц. Включение в диету вместе с метионином либо бетаином этаноламина тоже не предотвращает ни перозиса, ни нарушений роста. Вместе с тем было выявлено, что монометиламиноэтанол может сам по себе предотвращать развитие перозиса, но не оказывает влияния на рост, тогда как диметиламиноэтанол способен предотвращать

развитие перозиса и стимулировать рост цыплят. Этаноламин этими способностями не обладает вовсе. Добавление метионина к диете, содержащей монометиламиноэтанол либо диметиламиноэтанол, усиливает действие обоих этих предшественников холина. Таким образом, в организме цыплят, в отличие от организма млекопитающих, «подвижные» CH_3 -группы метионина неспособны метилировать этаноламин, но в определенной мере способны метилировать моно- и диметиламиноэтанол.

Наконец, оказалось, что рост цыплят, ограниченный вследствие недостаточного содержания в диете холина, может быть несколько усилен добавлением метионина. Сущность всех этих сложных соотношений была вскрыта исследованиями, показавшими, что в организме цыплят метильные группы метионина могут быть использованы для синтеза холина, но что синтез этот протекает в ограниченном размере. Действительно, если в пищу цыплят вводить метионин, меченный изотопом C^{14} в метильной группе, то через 48 часов в тканях животных можно обнаружить холин, содержащий 6,4% общего количества введенного C^{14} (Бюрке и др.) Эти опыты говорят, следовательно, о неправильности прежнего представления о полной неспособности организма птиц (цыплят во всяком случае) утилизировать CH_3 -группы метионина для эндогенного синтеза холина. Результаты этих исследований говорят вместе с тем о необходимости постоянного наличия холина в пище цыплят, так как интенсивность его эндогенного синтеза ограничена.

Имеются также данные предварительных исследований относительно обмена метильных групп в эмбриональном периоде. Исследования эти касаются развития куриных зародышей (Бойд). Во время инкубации уменьшается общее количество холина, содержащегося в эмбрионе и в остальной части яйца, и в то же время увеличивается общее количество метионина. Автор исследований не исключает возможности, что процесс переметилирования холин является у эмбриона единственным источником активных метильных групп почти до последних дней инкубации. Поскольку, однако, в этих опытах определялся не свободный холин, окончательное истолкование полученных данных еще преждевременно.

Наличие холина необходимо также в пище насекомых. Довказано это во всяком случае в отношении таракана (*Blattella germanica*): без холина насекомое останавливается в росте и погибает. Со сравнительно-физиологической точки зрения большой интерес представляют особенности синтетических способностей насекомых, отличающие их от синтетических способностей млекопитающих и птиц. В то время как в пище цыплят бетаин совершенно не может заменять холина, а у индюшат такая замена может быть произведена лишь частично, у насекомого (речь идет о таракане) бетаин может полностью компенсировать недостаток пищевого холина. С другой стороны,

при отсутствии
вается совме
метионина; у
ка холина. И
тионина мож
делает для
Холин ок
рых бактери
в питательн
быть замеще
этаноламино
жер). Актив
на. Таким об
синтетически
достаточно я
замещать хол
дает основан
пневмококка
фолипидов, к
рий. Значение
вания в данно
в питательной
амином, котор
Индифферентно
рит о том, что
вообще не сво
Способност
особенно свой
флоры. В поли
дований (стр.
получали иску
и содержащую
жащей аминок
ста, но и обна
на. В этих же
же сукцинилсу
шечной флоры,
ным. Трудно, с
тельно в этих о
ального синтеза
как добавление
либо фолиевой
лю способность
можность и то
давая образов
витаминов. Так
снижает потреб
щая» д.

при отсутствии в пище холина рост цыплят хорошо обеспечивается совместным включением в диету метиламиноэтанола и метионина; у насекомого такая замена не возмещает недостатка холина. Наконец, если совместная дача этаноламина и метионина может заменить холин в диете крыс, то такая замена делает для насекомого пищу неполноценной.

Холин оказывается необходимым также для роста некоторых бактерий, например, для пневмококка типа I, II, V и VIII; в питательной же среде для пневмококка типа III холин может быть замещен рядом близких соединений, в том числе диметилэтаноломином, метилдиэтаноломином и этаноломином (Беджер). Активность последнего достигает 80% активности холина. Таким образом, в отличие от других типов пневмококка, синтетические способности пневмококка типа III выражены достаточно ярко. То обстоятельство, что этаноламин может замещать холин в питательной среде этого микроорганизма, дает основание считать, что роль холина в обмене веществ пневмококка связана с его участием в процессах синтеза фосфолипидов, которые, действительно, обнаружены в теле бактерий. Значение холина как участника процессов переметилирования в данном случае исключается, так как холин может быть в питательной среде замещен триэтилхолином и диэтилэтаноломином, которые не освобождают активного CH_3 -радикала. Индифферентность таких веществ, как метионин и бетаин, говорит о том, что вероятнее всего процессы переметилирования вообще не свойственны обмену веществ этих микроорганизмов.

Способность к синтезу холина (либо метильных групп?) особенно свойственна некоторым представителям кишечной флоры. В пользу этого говорит серия описанных выше исследований (стр. 32), показавших, что у молодых крыс, которые получали искусственно составленную диету, лишенную холина и содержащую гомоцистин в качестве единственной серосодержащей аминокислоты, можно не только наблюдать явления роста, но и обнаружить в их тканях наличие метионина и цистина. В этих же опытах, когда молодые животные получали также сукцинилсульфатиазол, подавляющий жизнеспособность кишечной флоры, их дальнейший рост оказывался заторможенным. Трудно, однако, окончательно решить, шла ли действительно в этих опытах речь о подавлении сульфамидом бактериального синтеза именно холина (либо метильных групп), так как добавление к «безметильной» диете печеночного экстракта либо фолиевой кислоты и витамина B_{12} также восстанавливало способность животных к росту. Поэтому не исключена возможность и того, что сульфамид, как это обычно бывает, подавлял образование кишечной флорой обоих антианемических витаминов. Так как наличие этих витаминов в пище заметно снижает потребность организма в холине, то «холинзамещающая» функция кишечной флоры может оказаться лишь косвен-

ной: она может быть связана не с непосредственным образованием CH_3 -групп (либо холина), а с продукцией фолиевой кислоты и витамина B_{12} . Как известно, флора кишечника действительно их образует. Окончательное суждение по поводу всех этих вопросов возможно будет лишь после специальных исследований.

Особый интерес представляют отношения к холину некоторых плесеней (см. у С. Нейфаха) и, в частности, *Neurospora crassa*. Условия роста диких рас этой плесени хорошо обеспечиваются, если питательная среда включает сахар, соли и неорганический источник азота (аммонийные соли). Из витаминов питательная среда должна содержать только биотин: все остальные витамины синтезируются в нужном объеме клетками этой плесени. Облучение нейроспоры X-лучами либо лучами ультрафиолетовой зоны может настолько изменить динамику обмена этой плесени, что последняя теряет способность к синтезу не только биотина, но и ряда других витаминов; она может при этом перестать также синтезировать некоторые аминокислоты и некоторые компоненты нуклеиновых кислот. К числу витаминов, способность к синтезу которых может быть потеряна под влиянием облучения, относятся тиамин, рибофлавин, пиридоксин, никотиновая, пантотеновая и парааминобензойная кислоты, а также инозит и холин. В соответствии с этим для обеспечения роста каждого из таких изменившихся штаммов плесени необходимо добавлять в питательную среду, помимо биотина, тот из витаминов группы В, к синтезу которого потерял способность данный штамм. Штамм нейроспоры, потерявший под влиянием облучения способность синтезировать холин, получил название бесхолинового (*cholinelles*). В питательную среду для него должен, следовательно, входить холин. Ни этаноламин, ни бетаин неспособны его заменить; метионин же дает очень незначительный эффект.

Опыты показали, что сущность изменений, наступающих в нейроспоре под влиянием облучения, заключается в потере ею присущей диким расам способности метилировать этаноламин как в присутствии метионина, так и бетаина. После облучения обмен метильной группы приобретает у нейроспоры сходство с обменом CH_3 -радикала у цыплят. Организм последних, как было указано, также неспособен использовать этаноламин, если он вводится в диету вместо холина даже совместно с метионином. Это сходство усиливается еще тем, что диметиламиноэтанол, который может в значительной мере заменять холин в диете цыплят (см. стр. 35), может также заменить холин в питательной среде «бесхолинового» штамма нейроспоры.

Интересно, что пневмококк типа III на питательной среде, содержащей метионин, может использовать этаноламин (к синтезу которого он неспособен) вместо холина.

Все фак
также «бес
этаноламин
дают основ
тилирование
образования
но, предше
состояние в
рактирует

На прим
шественника
ности этого
ких внешни
рентгеновым

Отношен
ны для изу
лина, а так
нях и жидк

Эндоген
ния холина
систем. Поз
нов, так и
бой расстро
цесса перем
холиновой н
ко недостат
определенн
следовательно
ный эндоген
также возни
«обладание
такие веще
могут облад
добных кони
бой развити
интерферир
мин, и нико
вызывать о
почек, расст
Возможн
терных посл
ми, подверг
цироз печен
недостаточн

Все факты, касающиеся отношения организма цыплят, а также «бесхолинового» штамма нейроспоры к метилированию этаноламина, монометиламиноэтанола и диметиламиноэтанола, дают основание считать, что последний является стадией метилирования этаноламина, непосредственно предшествующей образованию холина. Монометиламиноэтанол служит, вероятно, предшественником диметиламиноэтанола. Функциональное состояние всех фаз метилирования у различных организмов характеризует их синтетические способности в отношении холина.

На примере отношения нейроспоры к холину и его предшественникам хорошо видно, как могут синтетические способности этого низшего организма изменяться под влиянием таких внешних факторов, как облучение ультрафиолетовыми и рентгеновыми лучами.

Отношения нейроспоры к образованию холина использованы для изучения различных сторон динамики биосинтеза холина, а также для определения его наличия в продуктах, в тканях и жидкостях организма.

Эндогенная холиновая недостаточность. Процесс образования холина и его обмен связаны с функцией ряда органов и систем. Поэтому как нарушения функции определенных органов, так и некоторые нарушения обмена могут повлечь за собой расстройства не только образования CH_3 -групп, но и процесса переметилирования. В соответствии с этим к состоянию холиновой недостаточности организма может привести не только недостаток холина в пище, но и расстройства функции определенных органов и нарушения обмена. В этих случаях, следовательно, возникает патологический процесс, аналогичный эндогенным авитаминозам. Поскольку в организме могут также возникать условия описанной выше конкуренции за «обладание» метильными группами, поскольку, следовательно, такие вещества, как гликоциамин или никотиновая кислота, могут обладать антилипотропными свойствами, появление подобных конкурентов этаноламина может также повлечь за собой развитие эндогенного авитаминоза, относящегося к типу интерферируемых (Л. Черкес, 1945). Вот почему и гликоциамин, и никотиновая кислота способны в определенных условиях вызывать ожирение печени, «геморрагическую дегенерацию» почек, расстройства роста и т. д.

Возможно, что по той же причине одним из наиболее характерных последствий интоксикации селеном и его производными, подвергающимися в организме метилированию, является цирроз печени, обычно возникающий при длительной холиновой недостаточности.

ОБЩИЕ СВОЙСТВА ХОЛИНА И СОДЕРЖАНИЕ ЕГО В ПРОДУКТАХ

Общие свойства. Холин представляет собой бесцветную сиропообразную жидкость щелочной реакции; он может быть получен также в кристаллическом виде. Холин очень гигроскопичен, легко растворим в воде и в алкоголе, нерастворим в эфире. Синтетически получен впервые в 1867 г.

В опытах с холином как с пищевым фактором пользуются его хлористоводородной солью. Она же применяется и для терапевтических целей ($C_5H_{14}O_2Cl$). Эта соль тоже легко растворима в воде и в абсолютном спирте, гигроскопична и нерастворима в эфире. Высокая температура, достигающая даже до 180° , не разрушает холина.

Методы определения. Определение количества холина может производиться химическим и биологическим путем. Из ряда методов, предлагавшихся для химического определения холина в продуктах животного и растительного происхождения, наиболее удобны методы, предложенные Энгелем и В. Трусовым.

Метод Энгеля (1942) состоит в предварительном экстрагировании изучаемого материала абсолютным метанолом, выпаривании экстракта почти досуха с последующим гидролизом осадка кипящим водным раствором едкого барита; затем следует нейтрализация уксусной кислотой и осаждение холина раствором Рейнеке в метаноле при 3° . Осадок растворяется в ацетоне. Содержание рейнеката холина определяется электрофотокolorиметром.

По способу В. Трусова трехкратная или четырехкратная экстракция производится также абсолютным метиловым (либо этиловым) спиртом; затем следует гидролиз раствором едкого барита, который после гидролиза нейтрализуется уксусной кислотой. Холин осаждается 2% раствором соли Рейнеке в метаноле. Количество холина устанавливается определением хрома в осадке рейнеката холина путем титрования гипосульфитом.

Для определения холина был предложен также ряд микрометодов, однако пока нет еще микрометода, пригодного для определения свободного холина в тканевых жидкостях и экстрактах, получаемых из тканей.

Биологические методы определения холина бывают трехкого типа. Первый построен по типу обычных способов определения витаминов и состоит в использовании бесхолиновой диеты в опытах на индюшатах и определении того количества исследуемого вещества, которое способно предотвратить перозис. Другой метод состоит в превращении холина путем ацетилирования в ацетилхолин и в определении количества последнего

опытами на изолированном отрезке кишечника кролика. Оба эти способа определения холина потеряли свое значение с того времени, когда начали пользоваться методом учета роста нейроспоры.

Как уже было указано, дикая раса плесени *Neurospora crassa* хорошо растет на средах, содержащих сахар, неорганический азот, соли и биотин. Под влиянием рентгеновых лучей и после ультрафиолетового облучения плесень эта теряет способность к синтезу холина, а потому растет лишь на средах, содержащих помимо указанных выше веществ, также холин (стр. 38). Интенсивность роста в этих случаях зависит от концентрации в питательной среде холина.

Исследование количества испытуемого вещества на содержание холина производится путем прибавления определенного количества его к указанной, лишенной холина среде (конечно, в присутствии биотина). Определяя затем сухой вес мицелия и сравнивая его с контрольным весом мицелия, выросшего на средах, содержащих заранее установленные концентрации холина, можно получить данные о количестве холина в испытуемом веществе. Результаты, получаемые этим методом, достаточно точны. Так, например, с помощью этого метода было установлено содержание 149 мг холина в 1 л молока, что соответствует данным, полученным химическим путем, — 147 мг холина (Энгель, 1942). Этот метод позволяет также провести дифференциацию между холином и метионином, так как последний не заменяет в питательной среде холина для данного штамма плесени.

Содержание холина в продуктах. В продуктах животного происхождения содержание холина пропорционально содержанию в них фосфолипидов; самый лучший источник холина среди продуктов животного происхождения — яичный желток. Растительные продукты содержат меньше холина, чем продукты животного происхождения. В зеленых листьях холина приблизительно столько же, сколько в мышечной ткани; последняя же беднее холином, чем все другие органы и ткани животного. Из растительных продуктов лучшими источниками холина являются зеленые листья и бобовые. В злаках холин сосредоточивается в зародышевой части зерна. В белой муке содержится только 50% исходного количества холина.

Источником метильных групп в пище является не только лецитин, но и метионин; лишь в очень незначительной мере источником CH_3 -групп может служить бетаин. С точки зрения обеспечения пищи физиологически активными метильными группами должно быть поэтому учтено содержание в продуктах белков, богатых метионином. Наилучшими источниками метионина служат мясо, творог и яичный белок; в белом хлебе его несколько меньше, чем в муке (Л. Горожанкина; Блок и Бойлинг). Когда поднимается вопрос об использовании для пи-

щевых целей дрожжей, нужно учитывать особую бедность их белков метионином. Очень беден метионином белок арахиса; поэтому он часто используется для экспериментальных диет в случаях, когда они должны быть бедны метильными группами.

В приводимой ниже таблице указано содержание холина в некоторых продуктах питания.

Содержание холина в некоторых продуктах

(по Энгелю)

Наименование продукта Хлорид холина ■ мг на 1 г

Продукты животного происхождения

Мясо говяжье	0,95	
„ телячье	1,13	
Рыба	0,87	
Язык свиной	1,39	
Печень говяжья	6,30	
„ свиная	5,52	
„ куриная	3,42	
Молоко	0,147	
Молочный порошок	1,07	
Сыр	0,48	
Казеин продажный	<0,05	(на сухое вещество)
Масло	<0,05	(на сухое вещество)
Яичный желток	17,13	
„ белок	<0,05	(на сухое вещество)
Печеночный экстракт	15,93	

Продукты растительного происхождения

Ячмень	1,39	
Овес	0,94	
Пшеница	0,92	
Полированный рис	0,88	
Кукуруза (желтая)	0,37	
Белая мука	0,52	
Соя (зеленая)	3,40	
Горох	2,63	
Земляной орех	1,67	
Спаржа	1,28	
Шпинат	2,38	
Капуста	2,51	
Картофель (сушеный)	1,06	
Морковь (сушеная)	0,95	
Турнепс (сушеный)	0,94	
Люцерна (сушеная)	1,43—1,22	
Масло кукурузное	<0,05	(на сухое вещество)
„ соевое	<0,05	(на сухое вещество)

ПОТРЕБНОСТЬ ОРГАНИЗМА В ХОЛИНЕ И ЕГО ТОКСИЧНОСТЬ

ПОТРЕБНОСТЬ ОРГАНИЗМА В ХОЛИНЕ

Потребность животных и человека в холине. Выше уже было указано, что как млекопитающие, так и птицы нуждаются в том, чтобы пища их содержала холин. Потребность в холине (и в метильных группах) повышается с увеличением калорийности пищи, — это во всяком случае относится к подопытным крысам в период роста. Потребность в холине может изменяться в зависимости от качественного состава пищи. Речь об этом будет идти в дальнейшем; здесь же следует отметить, что достаточное обеспечение пищи белком, витамином В₁₂, а также фолиевой кислотой заметно понижает потребность животного организма в холине. Имеются данные, требующие, правда, дальнейшего подтверждения, о наличии в некоторых пищевых продуктах «предшественника» холина неизвестной природы (возможно, диметиламиноэтанол). Молодые животные более чувствительны к недостатку холина, чем взрослые. Поэтому при лишении животных холина изменения в почках развиваются лишь в самом раннем периоде жизни; с возрастом эти изменения, вследствие снижения потребности в холине, могут сами по себе исчезнуть. Впрочем, следует иметь в виду, что с возрастом может изменяться не только потребность в холине, но и чувствительность к его недостатку со стороны самой почечной ткани.

Потребность самок в холине ниже, чем у самцов. В соответствии с этим холиновая недостаточность у молодых самок (крыс) развивается медленнее и имеет относительно более легкое течение, чем у самцов. Быть может, эта меньшая чувствительность самок к холиновой недостаточности связана с тем, что эстрогенный гормон обладает небольшой липотропной активностью. Чтобы предотвратить развитие жировой инфильтрации печени у крыс, ее диета должна содержать ежедневно 5 мг холина; эта доза предохраняет и от поражения почек. Интересно, что потребность в холине у отдельных пород крыс может быть различной даже при одинаковом пищевом рационе. Копланд, например, проследил на протяжении трех поколений две породы крыс; потребность в холине одной линии колебалась между 4 и 6 мг в день, а другой — составляла около 10 мг. Так как крысы широко используются в опытах по изучению физиологической роли холина, вопросу о потребности в холине было посвящено значительное число исследований. Исходя из существующих данных, можно в общем считать потребность крыс равной около 100 мг холина на 100 г диеты.

при наличии в последней 18% казеина. Если же содержание белка в диете снижается до 10%, потребность в холине повышается.

Потребность щенков составляет около 100 мг холина на 1 кг пищи, либо около 50 мг на 1 кг веса тела (Мак Киббин и др., 1944). Эти количества обеспечивают рост животных и предупреждают развитие цирроза печени. Потребность взрослых собак составляет около 30—35 мг на 1 кг веса тела. Потребность цыплят — около 75 мг в день.

Точных данных о потребности человека в холине нет. Вероятно, содержание его в пище взрослого человека должно составлять около 0,1—0,2% суточного рациона и может колебаться от 1,5 до 3 г в день. Обычный пищевой режим обеспечивает человеку в сутки от 1,5 до 4 г холина.

Влияние внешней температуры на потребность в холине. Опыты на животных показали, что высокая внешняя температура резко увеличивает потребность в холине. Увеличение это может превысить нормальную потребность в 4—5 раз. Если оптимальный рост молодых крыс при внешней температуре 20° обеспечивался содержанием 0,75 г холина на 1 кг пищи, то при 32—32,8° для этой же цели требовалось 5 г холина (Миллс). Что касается влияния внешней температуры на потребность человека в холине, то наблюдения, проведенные для решения этого вопроса, были недостаточно длительными и систематическими, чтобы из них можно было сделать определенные выводы.

Попытки воздействовать высокими дозами холина на нарушения, возникающие в организме человека при перегревании, не увенчались успехом.

Изменения потребности в холине в условиях низких температур не изучены, но имеются данные об особенностях течения холиновой недостаточности при таких температурах. Оказалось, что в этих случаях холиновая недостаточность может протекать без жировой инфильтрации печени. Вероятно, здесь идет речь об увеличенном расходе жира в соответствии с повысившейся потребностью в энергетическом материале. Следует иметь в виду, что жировая инфильтрация печени не развивается, когда холиновая недостаточность протекает на фоне недостаточности калорийной и когда, следовательно, имеет место дефицит в энергетическом материале (об этом см. стр. 95).

Количественные взаимоотношения между потребностью в холине, метионине и бетаине. Обладая способностью освобождать «подвижные» метильные группы, метионин, как уже было указано выше, может предупреждать развитие «метильного голодания»; однако эта способность выражена у него в значительно меньшей степени, чем у холина. Липотропная

активность 3—4 мг метионина эквивалентна активности приблизительно 1 мг холина.

Как было указано, липотропная активность бетаина (солянокислого) также почти в 3 раза ниже активности холина.

Выше уже отмечалось, что казеин тоже может предупреждать развитие симптомов холиновой недостаточности, причем липотропная активность 1 г казеина эквивалентна активности 5—8 мг холина. Напомним, что, по мнению некоторых авторов, казеин обязан своим липотропным действием не одному только находящемуся в нем метионину (С. Лейтес и М. Мирер и др.).

При некоторых биохимических процессах часто выступает преимущественная роль CH_3 -радикала либо холина, либо метионина. Поэтому пища должна содержать оба источника этих радикалов. Само собой понятно, что необходимость постоянного присутствия метионина в пище обуславливается не только его ролью как донатора метильных групп, но и сложным значением его в обмене в качестве незаменимой серосодержащей аминокислоты. В частности, для образования креатина метионин является, повидимому, единственным источником метильных групп. У некоторых же видов животных (например, у поросят, цыплят) способность к синтезу холина очень ограничена даже при наличии достаточного количества CH_3 -групп, происходящих от метионина.

ТОКСИЧНОСТЬ ХОЛИНА

Токсические дозы. Если сравнить содержание холина в пище с данными о его токсичности, становится ясным, что возможность развития токсикоза (гипервитаминоза) от избыточного поступления его с пищей исключена. Ввиду того, однако, что холин применяется с терапевтической целью, вопрос о его токсичности имеет практическое значение.

Для лечебных целей используется обычно солянокислый холин. Токсичность его невелика. Картина отравления у крыс и мышей сводится к расстройствам дыхания, которым предшествует дрожание и судорожные подергивания тела; наблюдается саливация и цианоз; характерно появление протопорфирина в продукте секреции гарднеровских желез, что создает впечатление геморрагий вокруг глаз. Смерть наступает от паралича дыхания.

Первые опыты по изучению токсичности солянокислого холина относятся еще к концу XIX столетия, когда было показано, что лягушка погибает при подкожном введении 0,05—0,1 г данного препарата. В дальнейшем этот вопрос изучался рядом авторов. Исследования показали, что при внутрибрюшинном введении солянокислого холина белым мышам LD_{50} составляет около 320 мг на 1 кг веса и около 6,7 г на 1 кг веса при

введении его *per os* крысам (о сущности метода учета LD_{50} см. у Захаровой, 1946). Минимальная токсическая доза холина, вызывающая у крыс торможение роста, составляет около 500—1000 мг на 1 кг веса в день (приблизительно от 1 до 2% потребляемой пищи). У цыплят содержание 1—2—4% холина в диете ведет к торможению роста и уменьшению содержания жира в тканях.

Если исходить из данных, полученных на животных, то минимальный токсический эффект у человека следует ожидать при введении 15—70 г холина в день.

Токсичность солянокислого холина как при даче *per os*, так и при внутрибрюшинном введении возрастает с увеличением концентрации раствора. Токсичность холина при внутрибрюшинном введении зависит также от быстроты введения препарата. Так, при быстром введении холина кролик погибает от дозы 0,1 на 1 кг веса, а при медленном он может вынести дозу выше 1 г.

У голодающих собак впрыскивание холина ведет к гипогликемии. В отдельных случаях применения больших доз холина у человека наблюдался кетоз. В общем же холин для человека мало токсичен. В терапевтических целях он применялся в достаточно больших количествах и продолжительное время. Тем не менее, как правило, неприятных последствий не наблюдалось. Так, например, при анемии солянокислый холин вводился внутривенно в течение 16 дней по 1 г, причем отмечен только положительный терапевтический эффект (Мусник и др.). В качестве терапевтического средства при атеросклерозе холин применялся у 115 человек на протяжении 1—2—3 лет по 6—32 г в день. Авторы получали в этих случаях положительный эффект (об этом см. стр. 119); каких-либо отрицательных последствий не наблюдалось (Моррисон и Гонзалес).

Вопрос о холиновой анемии. Поскольку холин довольно широко используется для терапевтических целей, внимание исследователей было одно время привлечено опытами Девиса и его сотрудников (1945, 1946), наблюдавших под влиянием введения солянокислого холина развитие гемолитической анемии. Опыты проводились на собаках; применявшаяся доза была почти вдвое ниже той, которая обычно рассматривается в качестве физиологической и предупреждающей жировую инфильтрацию печени у собак. Существенно было также то, что подопытные животные, наряду с холином, получали обильные количества жира. Замена холина лецитином не изменяла результатов опыта. При исключении из диеты жира либо холина и жира картина крови быстро возвращалась к норме. Результаты этих опытов сильно отличаются от данных других исследователей и к тому же носят неопределенный характер. Кроме того, специальные эксперименты, проведенные не только на

собаках но
Девиса (Кл
В то же
тической це
наблюдения
ствие.

Все это
какие-то ос
не могут
нию холин

Бронзо

чительные
временном
розы (72%
зовая окр
проценте
вивается
ска шерст
больших
ся при од
ра либо
вы (нап
дрожжей
вой пигме
ной. Име
витие бр
на сахар
дения, та
ментов,
вызвать

С
Физи
холина
одним и
тильн
ряда с
значени

собаках но и на кроликах, не подтвердили результатов опытов Девиса (Кларксон и Бест).

В то же время применение холина при анемиях с терапевтической целью у людей (в том числе и в описанных выше наблюдениях Мусника) обычно оказывало положительное действие.

Все это говорит о том, что в опытах Девиса имели место какие-то особые, не учтенные им условия, и результаты их не могут рассматриваться как противопоказание к применению холина с лечебной целью.

Бронзовая пигментация. У молодых крыс, получающих значительные количества холина (около 160 мг в день) при одновременном включении в диету значительных количеств сахарозы (72%), через 3 дня после начала опыта появляется бронзовая окраска шерсти. Явление это наблюдается в большом проценте случаев; у взрослых животных пигментация не развивается (Хиггинс и др.). Менее выраженная бронзовая окраска шерсти появляется при одновременной с холином даче больших количеств белка (до 40%). Пигментация не появляется при одновременной с холином даче больших количеств жира либо больших количеств других углеводов, помимо сахарозы (например, при даче декстрина). Прибавление к диете дрожжей либо сухой печени предотвращает появление бронзовой пигментации. Сущность этих явлений остается невыясненной. Имеется, однако некоторое основание полагать, что развитие бронзовой пигментации шерсти связано с воздействием на сахарозу и холин какого-то фактора кишечного происхождения, так как подмешиванием в пищу молодых крыс экскрементов, полученных от других здоровых крыс, удается иногда вызвать у них развитие такой же бронзовой окраски.

Глава пятая

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ХОЛИНА. СОДЕРЖАНИЕ ЕГО В ТКАНЯХ. ВЫВЕДЕНИЕ

Физиологическое значение холина. Физиологическая роль холина определяется главным образом тем, что он является одним из основных резервуаров «подвижных» метильных групп, используемых для эндогенного синтеза ряда соединений, имеющих первостепенное физиологическое значение. Вопрос о переметилировании, связанный с образованием метионина, креатина, адреналина, метилникотинамида и

ансерина, был уже рассмотрен выше. Участвуя своими метильными группами в эндогенном синтезе метионина и будучи самым тесным образом связан с обменом глицина и серина, холин тем самым становится одним из важнейших звеньев белкового обмена.

Во-вторых, холин является структурным компонентом таких фосфолипидов, как лецитин и сфингомиелин; из них первый входит как неотъемлемая часть во все клетки тела, а оба они принимают непосредственное участие в обмене и транспорте жира.

В-третьих, холин служит структурным компонентом ацетилхолина — вещества, которое обеспечивает проведение возбуждения по нервной системе.

В-четвертых, холин является источником метильных групп, обеспечивающих обезвреживание в организме ряда небезразличных для него веществ, возникающих либо в самом организме, либо попадающих в него извне (никотиновая кислота, селен, пиридин, теллур и др.).

Наконец, в-пятых, можно предполагать участие холина в процессе кроветворения. Эта функция холина тесно связана с функцией фолиевой кислоты и витамина B_{12} . Тесная связь между физиологической ролью указанных трех факторов выражается (как уже упоминалось) в способности обоих «антианемических» витаминов уменьшать в определенных условиях потребность организма в холине. Пока еще трудно решить вопрос, в какой мере эта функция имеет самостоятельное значение.

Роль холина связана также с осуществлением ряда других процессов в организме, причем особое внимание привлекает возможное участие его в окислительных процессах. Действительно, гомогенат мышц, взятых у животных, пища которых была лишена холина, поглощает значительно меньше кислорода, чем мышцы животных, питающихся нормально. Это уменьшение поглотительной способности мышц наступает намного раньше развития жировой инфильтрации печени. Было даже высказано предположение, что холин служит коэнзимом определенного биокатализатора, участвующего в интермедиарном обмене. Исследования эти требуют, однако, дальнейшего подтверждения.

Имеются также данные, говорящие о том, что щелочная и кислая фосфатазы содержат в простетической группе холинпирофосфат (Кутчер и Зиг). Если дальнейшие исследования подтвердят эти данные, тем самым будет установлена связь холина с многообразной и исключительной по своему значению группой физиологических и биохимических процессов, в осуществлении которых участвует фосфатаза.

Наконец, значительное количество систематически проводившихся исследований дает основание считать, что холину

принадлежи
жира и з
нако, невыя
показали, ч
замедляется
ворсинок
нимающие
минов групп
капелек, ка
стках мож
спустя, Фре
солянокисл
повышает д
пелек жира

Оказало
обнаружен
рять всасы
пы — холин
ты Фрезер
не нашли
ваний с до
ности холи
Прежде во
деленных
части) зам
с тем, что
кишечную
ние фосф
содержаще
лял затем
фосфатидо
Несомненн
в транспор
как и в тр
способность л
Дальнейши
аналогично
и при паре
но, так как
(и холина)
вания жир
влияние на
нии говори

Жирны
лимфы в вид
жирных кисл
С. Лейтес, 1
4

принадлежит определенная роль в процессах всасывания жира из кишечника. Сущность этой роли остается, однако, невыясненной. Еще в 1922 г. Моттрем и его сотрудники показали, что при лишении крыс всех известных витаминов замедляется всасывание жира из кишечника, а в эпителии ворсинок обнаруживаются крупные капли жира, иногда занимающие почти всю клетку. После включения в диету витаминов группы В жир начинает всасываться в форме тончайших капелек, как это бывает в норме, и только на отдельных участках можно обнаружить крупные капли жира. Много лет спустя, Фрезер (1946) показал, что введение вместе с жиром солянокислого холина ускоряет процесс всасывания и заметно повышает диспергированность обнаруживаемых в клетках капелек жира.

Оказалось, таким образом, возможным предположить, что обнаруженная раньше способность витаминов группы В ускорять всасывание жира связана с одним из членов этой группы — холином. Хотя в опытах некоторых авторов эксперименты Фрезера (в частности, его гистохимические данные) не нашли подтверждения, тем не менее серия других исследований с достаточной определенностью говорит все же о способности холина оказывать влияние на процесс всасывания жира. Прежде всего было обнаружено, что добавление к жиру определенных количеств лецитина (одной пятой или одной шестой части) заметно повышает его всасываемость. Связано это с тем, что в числе форм, в каких жирные кислоты покидают кишечную стенку, существенную роль играет также образование фосфолипидов¹. Опыты с введением крысам холина, содержащего изотоп азота, показали, что изотоп этот составлял затем 31,4% азота фосфатидов печени и 18% азота фосфатидов желудочно-кишечного тракта (Стеттен, 1941a). Несомненно, что фосфолипиды (в основном лецитин) играют в транспорте жира из кишечника частично такую же роль, как и в транспорте жира из печени. Этим и объясняется способность лецитина ускорять всасывание жира из кишечника. Дальнейшие опыты выявили, что холин оказывает действие, аналогичное лецитину, причем не только при даче *per os*, но и при парэнтеральном введении. Последнее обстоятельство важно, так как некоторые авторы полагали, что действие лецитина (и холина) сводится лишь к усилению процесса диспергирования жиров в кишечнике. Способность холина оказывать влияние на всасываемость жиров при парэнтеральном введении говорит о том, что пути его воздействия не исчерпыва-

¹ Жирные кислоты поступают через кишечную стенку в ток крови и лимфы в виде нейтрального жира, холестеринэстеров, мыл, свободных жирных кислот в комплексе с желчными и в виде фосфолипидов (см. С. Лейтес, 1948).

ются непосредственным влиянием на жиры, находящиеся в кишечнике. После исследований Артома и Корнацера, показавших, что введение холина как *per os*, так и парэнтерально параллельно с усилением всасывания жиров заметно стимулирует также образование в кишечнике фосфолипидов, вряд ли можно сомневаться в том, что усиление всасывания жиров в данном случае связано со способностью холина активировать образование фосфолипидов.

Приведенные факты подтверждают, таким образом, существование еще одной несомненной функции холина — его участие в процессе всасывания жиров.

Вся эта проблема должна привлечь внимание клиницистов особенно потому, что в опытах на животных (крысы) включение лецитина в диету, содержащую обильные количества жира, предотвращало и ликвидировало возникающие в подобных случаях поносы. Поэтому при патологических процессах, сопровождающихся нарушением всасывания жира, следовало бы испытать применение лецитина либо холина.

Содержание холина в органах и в крови. Являясь составной частью фосфолипидов, холин практически входит в состав всех клеток тела. В тканях крысы, например, содержится около 1 мг% свободного холина и от 40 до 325 мг% общего холина. Содержание холина во внутренних органах, в сердце и в нервной системе значительно выше, чем в мышцах; в семенной жидкости содержится более 500 мг% общего холина (Эверт). Содержание холина в печени часто варьирует, причем эти колебания не параллельны изменению содержания жира в печени.

По вопросу о содержании холина в органах при холиновой недостаточности существуют различные данные. В то время как одни авторы (Энгель, 1943, 1944) находили в этих случаях содержание его в печени уменьшенным, другие считают, что содержание холина в тканях зависит не только от количества его, введенного с пищей, но и от интенсивности эндогенного синтеза холина. В пользу этого как будто говорят упоминавшиеся уже опыты Стеттена (стр. 31).

В крови содержится около 35 мг% общего холина, причем микробиологическим методом в ней установлено также наличие свободного холина; большая часть его находится в плазме и лишь относительно незначительное количество — в клетках.

Содержание холина в крови человека подвергается сезонным колебаниям, причем наименьшие количества обнаруживаются обычно в июле, а наивысшие — в феврале и марте. Причина этих колебаний не выяснена. Факт нахождения свободного холина в крови привлекает особое внимание, так как процессы обмена связаны именно с участием в них свободного холина.

Выведение холина. Введенный в организм холин выводится с мочой, потом и желчью. У человека выделяется с мочой около 0,7—1,5% введенного холина (Борглин) или около 7 мг холина (почти исключительно свободного) в сутки. У собаки либо овцы через 48 часов после введения больших количеств холина с мочой выводится 0,5—10% его. У овцы после дачи значительных количеств холина содержание его в печени, почках и в плазме крови не увеличивается (общий и свободный холин). У крыс после включения в диету 1% холина повышается содержание свободного холина в почках; количество его в печени и в мозгу остается без изменений. Двухнедельное введение овце по 20 мг солянокислого бетаина в сутки не увеличивает выведения холина с мочой; бетаин с мочой не выводится вовсе.

При высокой внешней температуре потребность в холине у экспериментальных животных повышается (стр. 44).

В условиях такой же температуры, но при высокой влажности выведение общего количества холина не повышается. Не изменяется в этих условиях и процентное содержание холина в поту: потом, как и обычно, выводится около 0,01% общего количества принятого холина.

Определенная часть метильных групп, введенных в организм как с холином, так и с метионином и бетаином, окисляется до CO_2 .

Как уже было указано, после кормления крыс метионином, содержащим радиоактивный углерод в метильной группе, а также после внутрибрюшинного введения холина, меченного по метилу C^{14} , радиоактивный углерод был обнаружен в выдыхаемом животными воздухе.

Радиоактивный углерод был обнаружен и в воздухе, выдыхаемом цыплятами после того, как им с пищей вводился метионин, содержащий C^{14} в метильной группе (Бюрке и др.).

Относится ли холин к группе витаминов? К числу незаменимых пищевых факторов холин был впервые отнесен в 1935 г. (Бест), а к витаминам группы В он был отнесен Гиэрги и Гольдблаттом в 1940 г. Некоторые авторы, однако, считают неправильным причисление холина к группе витаминов (А. Браунштейн, 1949). Чаще всего основанием для этих возражений служит способность холина образовываться в организме эндогенно. Таким возражениям, однако, противоречат данные о возможности эндогенного синтеза и других витаминов (см. Л. Черкес, 1947а, б). В начальном периоде развития витаминологии витамины рассматривались как вещества, к синтезу которых животный организм неспособен. По мере дальнейшего накопления сведений стало очевидным, что синтетические способности различных организмов даже по отношению к одному и тому же витамину различны. Только организм человека, обезьяны и морской свинки неспособны, например,

к эндогенному синтезу аскорбиновой кислоты и нуждается в том, чтобы она постоянно входила в состав пищи; организм других видов животных обладает способностью к эндогенному синтезу аскорбиновой кислоты, и поэтому животные не заболевают цингой, если этот витамин в пище отсутствует.

Образующаяся эндогенным путем в организме таких животных аскорбиновая кислота является, однако, столь же необходимым компонентом обмена, как и в организме человека, обезьяны и свинки, и выключение ее из динамики обмена (например, путем введения ее аналога — глюкоаскорбиновой кислоты) также ведет к развитию С-авитаминозных явлений. Подобная же картина наблюдается и в отношении никотиновой кислоты. Эндогенный синтез ее из триптофана происходит, видимо, в организме всех видов животных и даже у человека. Однако лишь в организме определенной группы животных синтез этот протекает столь интенсивно, что даже при исключении из пищи никотиновой кислоты пеллагра у них не развивается (крысы, мыши, кролики и др.). В организме человека, обезьяны и собаки эндогенный синтез осуществляется в ограниченных размерах, и в соответствии с этим пеллагра у них развивается относительно легко при отсутствии в пище никотиновой кислоты.

Наконец, у некоторых животных имеется ограниченная способность к синтезу определенных витаминов: организм может их эндогенно образовывать лишь из вводимых извне достаточно сложных структурных компонентов данного витамина. Примером такой формы биосинтеза служит способность образования тиамина организмом голубя из вводимых извне структурных частей этого витамина — тиазола и пиримидина.

Следует также помнить, что витамин А образуется в животном организме из каротина, а синтез витамина D происходит в коже из 7-дегидрохолестерина под влиянием действия ультрафиолетовых лучей.

Таким образом, старое представление о витаминах как о веществах, к синтезу которых организм животных неспособен, не соответствует современным данным. Если холин и образуется эндогенно, если даже количество его в тканях может не зависеть от содержания его в пище, то одни эти обстоятельства не могут служить основанием, чтобы отрицать возможность причисления его к группе витаминов. Ведь и содержание, например, аскорбиновой кислоты в тканях крысы также не зависит от содержания ее в пище этих животных.

Большинство авторов относит холин к витаминам группы В (С. Капланский, 1944; Люкас и Бест, 1943, и др.). Однако имеются попытки отнести холин к особой группе тел, близкой к группе витаминов. Было предложено под названием *виталгенов* объединить группу биологически активных веществ, очень близких по ряду функций и свойств к витаминам, но

используем
и строитель
как незаме
высокой
вая) и не
в регуляци
зовании фо
торы относ

Понятие
Еще Функ
не столько
точки зрен
цессов. Вит
ния патоло
удалось ра
процессов,
роли витам
Благодаря
лось также
компонента

Способ
синтезу ви
относится
синтезу хо
относитель
аминоэтан
эндогенны
степени, ч
му процес
Развит
отличаетс
нах, резул
главе, а т
лин к вит

используемых организмом также в качестве источника энергии и строительного материала. В эту группу относят такие тела, как незаменимые аминокислоты, незаменимые жирные кислоты высокой насыщенности (линолевая, линоленовая, арахидоновая) и некоторые другие. Поскольку холин участвует не только в регуляции процессов обмена, но используется также в образовании фосфолипидов и в построении тканей, некоторые авторы относят холин к группе витагенов.

Понятие о витаминах само по себе достаточно условно. Еще Функ, вводя это название, подчеркивал, что оно служит не столько термином, сколько понятием, позволяющим с новой точки зрения подойти к изучению ряда патологических процессов. Витаминология разработала эффективный метод изучения патологических процессов, с помощью которого не только удалось раскрыть генез значительной группы патологических процессов, но и разрешить основные вопросы, касающиеся роли витаминов в осуществлении физиологических функций. Благодаря использованию витаминологического метода, удалось также установить роль холина в качестве незаменимого компонента нормального пищевого рациона.

Способность различных видов животных к эндогенному синтезу витаминов, как указано, выражена неодинаково. То же относится и к холину. Одни виды животных способны к биосинтезу холина, другие же могут образовывать его лишь из относительно сложных предшественников (моно- и диметиламиноэтанол). Наконец, в организме третьей группы животных эндогенный синтез холина протекает в столь незначительной степени, что недостаток его в пище приводит к патологическому процессу.

Развитие проблемы холина как пищевого фактора мало отличается от истории развития знаний о всех других витаминах, результаты же исследований, изложенные в настоящей главе, а также в последующих главах, позволяют относить холин к витаминам группы В.

ЧАСТЬ ВТОРАЯ

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ, ВОЗНИКАЮЩИЕ ПРИ НЕДОСТАТКЕ ХОЛИНА. ПРИМЕНЕНИЕ ХОЛИНА С ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ И ЛЕЧЕБНОЙ ЦЕЛЬЮ

Глава шестая

ИЗМЕНЕНИЯ ПЕЧЕНИ

Проявления холиновой недостаточности. Факты, изложенные в предыдущих главах, говорят о том, что пища должна быть постоянно обеспечена достаточным количеством холина. Холин образуемый эндогенно, удовлетворяет только часть потребности организма. Поэтому, если пища лишена холина и наряду с этим в ней отсутствуют другие факторы, которые могут служить источником «подвижных» метильных групп, у животных развивается сложный патологический синдром, включающий нарушения функций значительного числа органов и тканей. Изменения эти разнообразны по своему характеру, и пока очень трудно установить внутреннюю связь между многими из них.

Поэтому в настоящее время патологические изменения, наблюдающиеся при холиновой недостаточности в разных органах и системах, мы имеем возможность рассматривать только раздельно. Такую аналитическую форму рассмотрения сложного синдрома следует расценивать лишь как закономерный этап его изучения, когда, по выражению И. П. Павлова (1899), «опыт как бы берет явления в свои руки и пускает в ход то одно, то другое, и, таким образом, в искусственных упрощенных комбинациях определяет истинную связь между явлениями».

В синдроме холиновой недостаточности на первый план выступают характерные изменения со стороны печени, выражающиеся в жировой инфильтрации и нарушении ряда функций, появлении очагов некроза и последующем развитии цирроза. В почках развивается так называемая «геморрагическая дегенерация», причем в особенно выраженных случаях геморрагии отмечаются также в других органах (миокард, легкие, надпочечники, глаза). У молодых животных нарушаются процессы роста и наблюдается преждевременная атрофия

зобной железы. У животных, лишенных холина, нарушается также процесс лактации, а иногда наблюдаются расстройства кроветворения. У птиц лишение холина ведет к развитию характерного заболевания — перозиса и к нарушению яйценоскости.

Жировая инфильтрация печени. Как было указано выше, накопление липидов в печени явилось тем симптомом, изучение генеза которого привело не только к выявлению роли холина как пищевого фактора, но и к открытию физиологической роли метильной группы.

Если из пищи крыс, в которой отсутствует метионин, исключить также холин, то в печени увеличивается содержание липидов. У очень молодых крысят накопление жира в печени может быть обнаружено уже через 48 часов после лишения холина; максимума накопление достигает через 4—6 дней. У щенков явное накопление жира в печени отмечается через три недели. Холиновая недостаточность вызывает накопление жира в печени не у всех видов животных: оно наблюдается лишь у тех из них, в печени которых имеется холиноксидаза. Например, в печени свинок холиноксидаза отсутствует, и у них холиновое голодание не ведет к ожирению печени (см. стр. 17). Связь между наличием в печени холиноксидазы и накоплением в ней жира при холиновой недостаточности находит также выражение в наблюдении, сделанном в отношении хомяков. Содержание холиноксидазы в печени этих животных очень незначительно; в соответствии с этим у них холиновое голодание никогда не вызывает столь резко выраженного накопления жира, как это наблюдается у крыс либо у собак (Хандлер и Бернхейм, 1949).

Интересны наблюдения, проведенные над птицами, у которых, как известно, характер обмена метильных групп отличается от обмена их у млекопитающих (стр. 35). У цыплят лишение холина ведет к перозису и нарушениям роста, но не вызывает накопления жира в печени. У утят же холиновая недостаточность приводит к ожирению печени; однако в отличие от крыс или собак количество жира у них не снижается при включении в пищу холина. Чтобы довести содержание жира в печени до нормы, в их диету, помимо холина, необходимо включить также 18% казеина. Причина этих особенностей не выяснена; не выяснен и вопрос об отношениях между этими явлениями и наличием холиноксидазы.

При изучении липотропного действия холина авторы обычно пользовались экспериментальными диетами, не только лишенными холина, но одновременно также бедными белком и богатыми жиром. Липиды накапливаются в печени интенсивнее и быстрее при большем содержании жира в пище; однако

накопление их возможно и при любом содержании жира в диете. Количество липидов может достигать до 25—30% веса печени, причем у щенков липиды могут составлять до 50% сухого веса. Состоят эти липиды из нейтральных жиров, фосфолипидов и холестерина; увеличение их содержания происходит главным образом за счет жирных кислот и в меньшей степени — за счет холестерина. Нарастание холестерина осуществляется преимущественно за счет его эфиров и в меньшей степени — за счет свободной фракции. Добавление к пище холестерина усиливает накопление в печени как нейтрального жира, так и холестерина (С. Лейтес, 1947; Г. Павлов; Н. Исиченко). Существенно то обстоятельство, что добавление холестерина в условиях бесхолиновой диеты значительно повышает содержание в печени свободного холестерина. Этот факт обращает на себя внимание потому, что, по мнению ряда авторов, избыток свободного холестерина гораздо сильнее нарушает функцию печени, чем его эфиры. Самое образование эфиров из свободного холестерина является с этой точки зрения процессом, который «нейтрализует» неблагоприятное действие свободного холестерина, в частности, его неблагоприятное действие на печень. Недостаток холина в пище в числе прочих нарушений функции печени влечет, видимо, за собой также нарушение функции эстерификации холестерина. Накапливающийся вследствие этого, после усиленной дачи холестерина, свободный холестерин может затем служить причиной дальнейших более серьезных поражений печени. Поэтому, если при недостатке холина вводить избыточные его количества возникает своеобразный порочный круг, при котором нарушения функции печени, свойственные холиновой недостаточности, развиваются более интенсивно.

Следует, однако, иметь в виду, что далеко не все авторы рассматривают эфиры холестерина как вещества, относительно более индифферентные для организма. С. Халатов, например, считает, что в генезе анизотропного ожирения, играющего столь существенную роль в возникновении ряда патологических процессов, основное значение имеет превращение в анизотропный жир именно соединений холестерина с жирными кислотами.

Включение в диету холина предотвращает жировую инфильтрацию печени, причем в отношении нейтральных жиров эффект оказывается более выраженным, чем в отношении эфиров холестерина (в случаях, когда диета животных содержит холестерин). В тех случаях, когда жировая инфильтрация печени уже развилась, лечебный эффект от холина одинаково сказывается как на содержании в ней нейтральных жиров, так и на содержании эфиров холестерина.

Опыты с кормлением мышей смесью пищевых веществ, в которой жир был помечен дейтерием, показали, что жир,

накапливающийся в печени после исключения из пищи холина, происходит не из пищевого жира: он лишен дейтерия и, вероятно, образуется из углеводов (Баррет и др.). Более поздние исследования С. Лейтеса (1947) действительно показали, что в развитии алипотропной инфильтрации (так предлагает С. Лейтес называть формы жировой инфильтрации, возникшие вследствие исключения из пищи липотропных факторов) существенную роль играет усиленное образование жира в печени из углеводов.

Микроскопически картина ожирения печени характеризуется появлением в клетках капелек, красящихся суданом и осмием. Капли жира, сначала мелкие, собираются затем в капли столь значительной величины, что у крыс, например, меньше чем через неделю клеточное ядро оттесняется к периферии. Клетки увеличиваются, клеточные оболочки растягиваются и уплощаются настолько, что оболочки двух смежных клеток образуют как бы стенку, сжатую между двумя соседними каплями жира. Через 6—8 недель эти истончившиеся «стенки» разрываются. Повторные разрывы межклеточных «стенок» ведут к образованию кист, в происхождении которых участвует большое число клеток. Полость этих кист заполнена жиром (Хартрофт и Райдаут, 1951).

Особого внимания заслуживает судьба кист и находящегося в них жира. Стенки их прорываются либо в систему желчных путей, либо в синусы. В первом случае жир обнаруживается в желчных капиллярах и в протоках, во втором — капельки жира попадают в сосудистое русло. Мельчайшие жировые эмболы были обнаружены в сердце, легких и почках. В самые кисты поступает кровь. Эритроциты и плазма претерпевают здесь ряд изменений, в результате которых, вероятно, образуется пигмент цероид, о котором речь будет ниже. На рис. 1 и 2 приведены микрофотограммы печени животных, из пищи которых был исключен холин; в обоих случаях в печени ярко выражена картина жировой инфильтрации.

Интенсивное и длительное накопление жира в печени приводит, в конце концов, к некрозам и обширному развитию соединительной ткани. Наряду с нарушением структуры паренхимы печени, происходит также нарушение ее функции.

Жировые эмболы, попавшие в различные органы, являются причиной вторичных изменений в них и даже смерти животного.

В случаях хронической эмболии в сердце, легких и печени наблюдались характерные изменения. На срезах замороженных препаратов сердечной мышцы, наряду с жировыми эмболами в капиллярах, иногда удавалось обнаружить связанные с ними небольшие, окруженные соединительной тканью некротические очаги, в которых успела уже отложиться известь. Эти изменения походили на небольшие ишемические

инфаркты. У ряда животных жир был найден в капиллярах и артериолах легких. В некоторых случаях жир обнаруживался в полости альвеол, в макрофагах, а также в перибронхиальной лимфоидной ткани. Наиболее показательны жировые эмболии в почках. Здесь они были найдены в артериолах клубочков, причем сопровождались соответствующими явлениями расстройства кровообращения и некрозами. Как и в легких, жир в почках обнаруживался также вне капилляров. В канальцах, особенно мозгового слоя, отмечено значительное количество жировых цилиндров. Само собой понятно, что всем этим изменениям соответствуют и определенные расстройства функции органов.

Механизм развития жировой инфильтрации. Какова непосредственная причина жировой инфильтрации печени, возникающей после исключения холина из пищи?

Одним из существенных этапов общего обмена жира является накопление в печени жира, поступающего из пищеварительного аппарата. Из печеночного депо жир транспортируется затем в кровь и в различные ткани. Жирные кислоты в значительной своей части, а может быть, и целиком, покидают печень в составе фосфолипидов, структурно участвуя в построении молекул последних. Холин является структурным компонентом лецитина и сфингомиелина — этих основных представителей фосфолипидов. Наличием холина определяется поэтому самая возможность образования лецитина и сфингомиелина, а недостаток его, конечно, нарушает возможность синтеза этих фосфолипидов и тем самым тормозит транспорт жирных кислот из печени. Накопление жира в печени при холиновой недостаточности является, таким образом, результатом нарушения транспорта жирных кислот из печени. Такая точка зрения на генез жировой инфильтрации печени при недостатке холина была высказана Бестом, Ченноном и др. (1934) еще в самом начальном периоде изучения этой проблемы. Включение в пищу холина, помеченного тяжелым азотом, и последующее обнаружение этого изотопа в фосфолипидах тканей показали, что холин пищи, действительно, участвует в синтезе фосфолипидов печени и других тканей; мало того, холин стимулирует самое образование фосфолипидов (Стеттен, 1941, 1941a и др.).

Печень является основным органом, в котором протекает синтез фосфолипидов, обнаруживаемых в плазме. Опыты с введением в кровяной ток неорганического фосфата, помеченного радиоактивным фосфором, установили, что в печени уже через 1—2 часа после такого введения обнаруживаются содержащие меченый фосфор фосфолипиды, а у животных, лишенных печени, в крови содержатся лишь ничтожные количества меченых фосфолипидов. Следует иметь в виду, что в печени происходит не только синтез фосфолипидов, но что она принимает также участие в их ассимиляции.

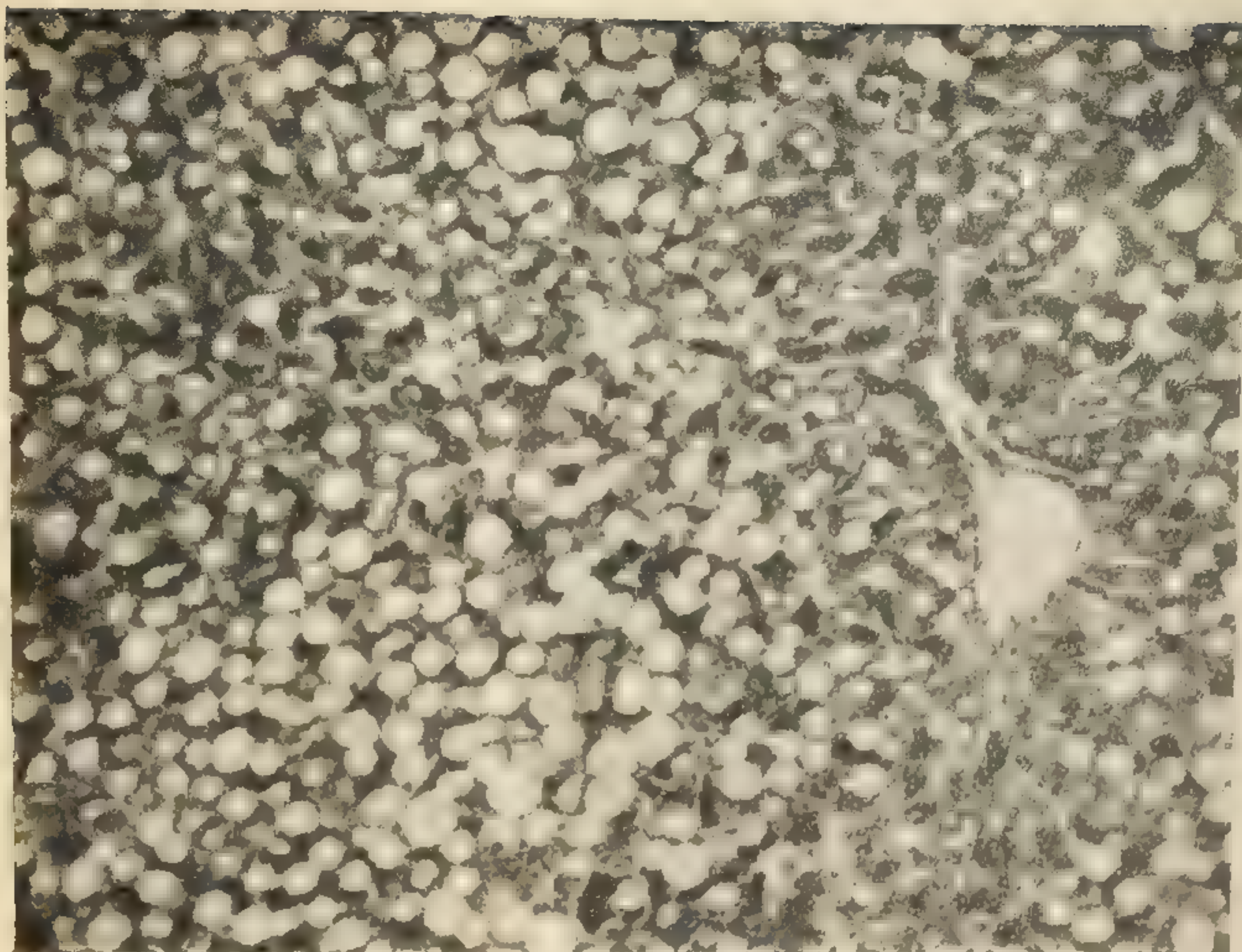


Рис. 1. Печень крысы, из пищи которой в течение 2 месяцев был исключен холин. Диффузная жировая инфильтрация (окраска гематоксилин + эозин)

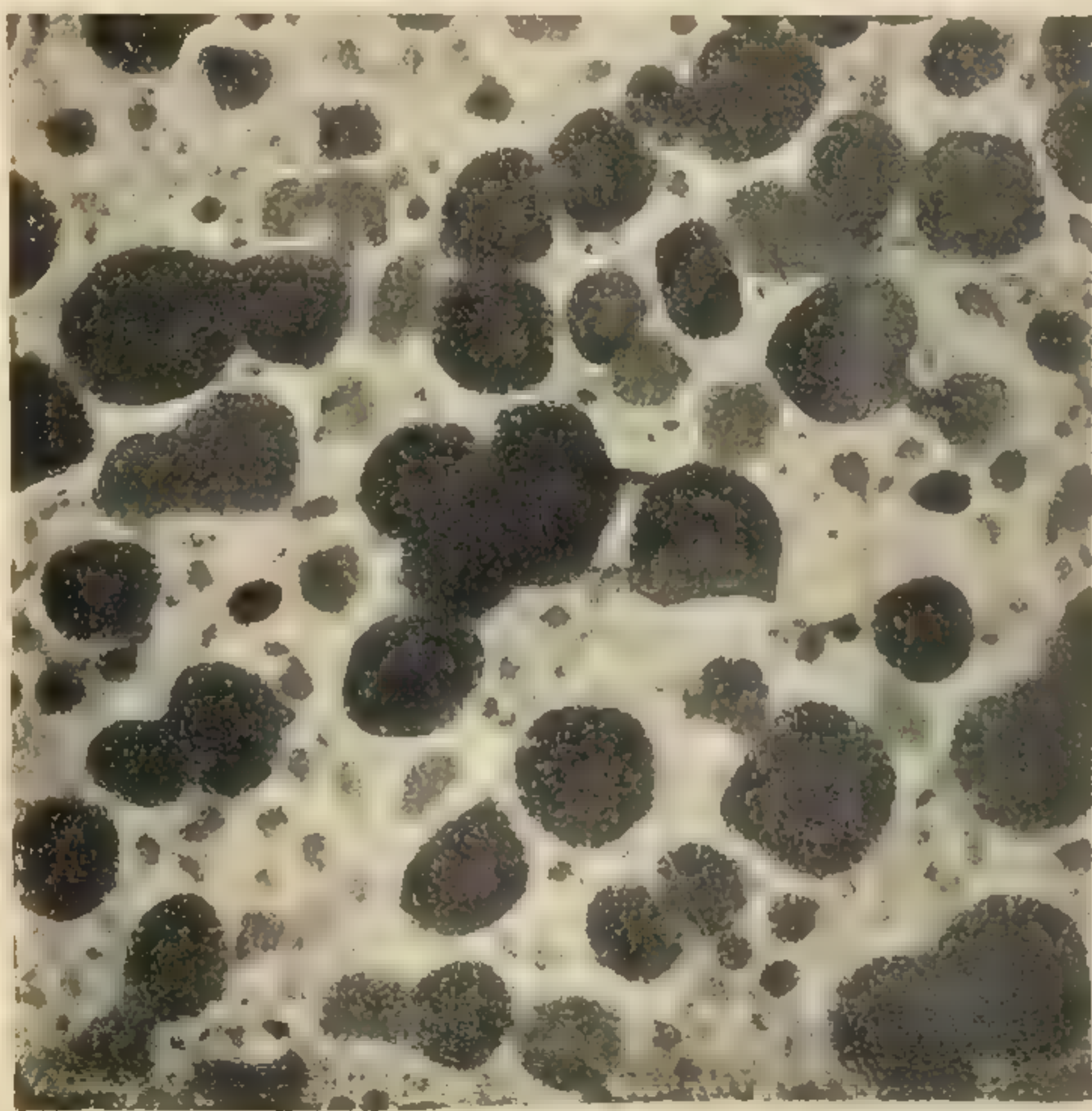


Рис. 2. Печень поросенка, из пищи которого в течение 8 недель был исключен холин. Резко выраженное крупнокапельное ожирение печеночных клеток (окраска осмиевой кислотой)

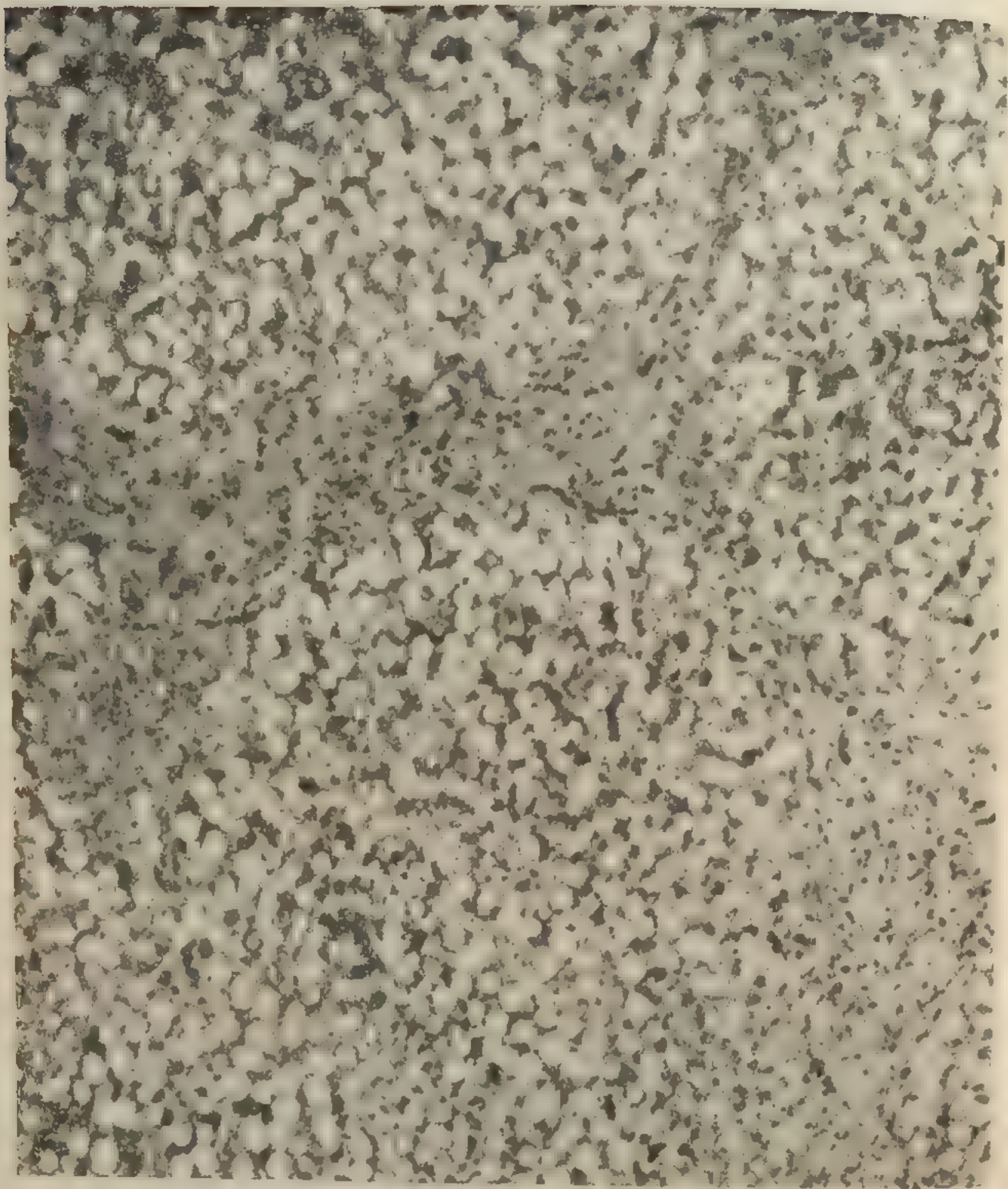


Рис. 3. Печень крысы, из пищи которой в течение 4 месяцев был исключен холин. Развитие цирроза. Соединительная ткань окружает участки печеночной паренхимы с резко выраженным ожирением. В самой соединительной ткани еще встречаются отдельные жировые включения (вакуоли!) и цероид (мелкие черные глыбки)

Рис. 4.
аминок
некрозу
де

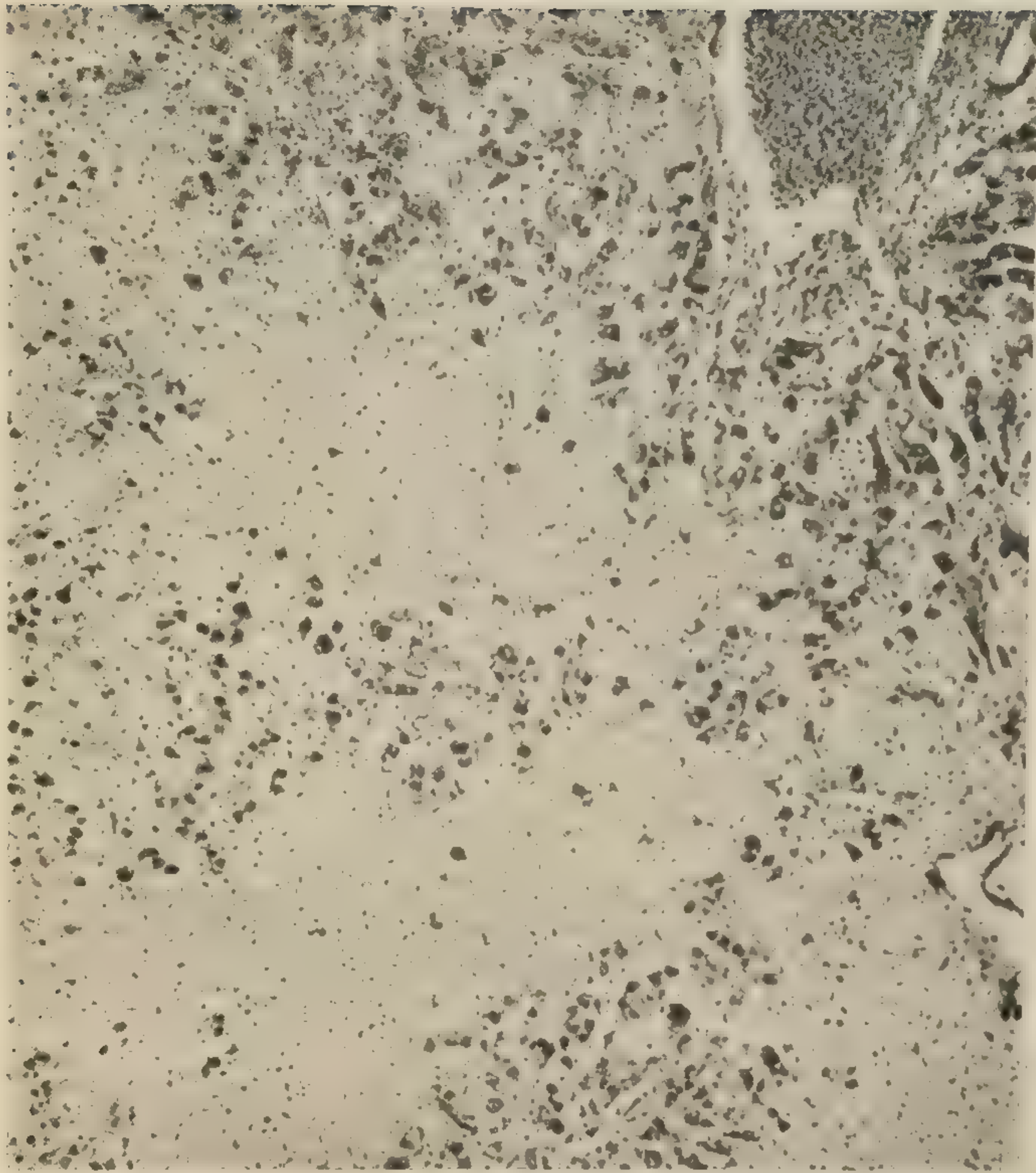


Рис. 4. Печень крысы, пища которой была лишена серосодержащих аминокислот. Подавляющая часть клеток паренхимы подверглась некрозу. Сохранившиеся участки печеночных клеток рассеяны в виде островков. Явления ожирения и цирроза отсутствуют

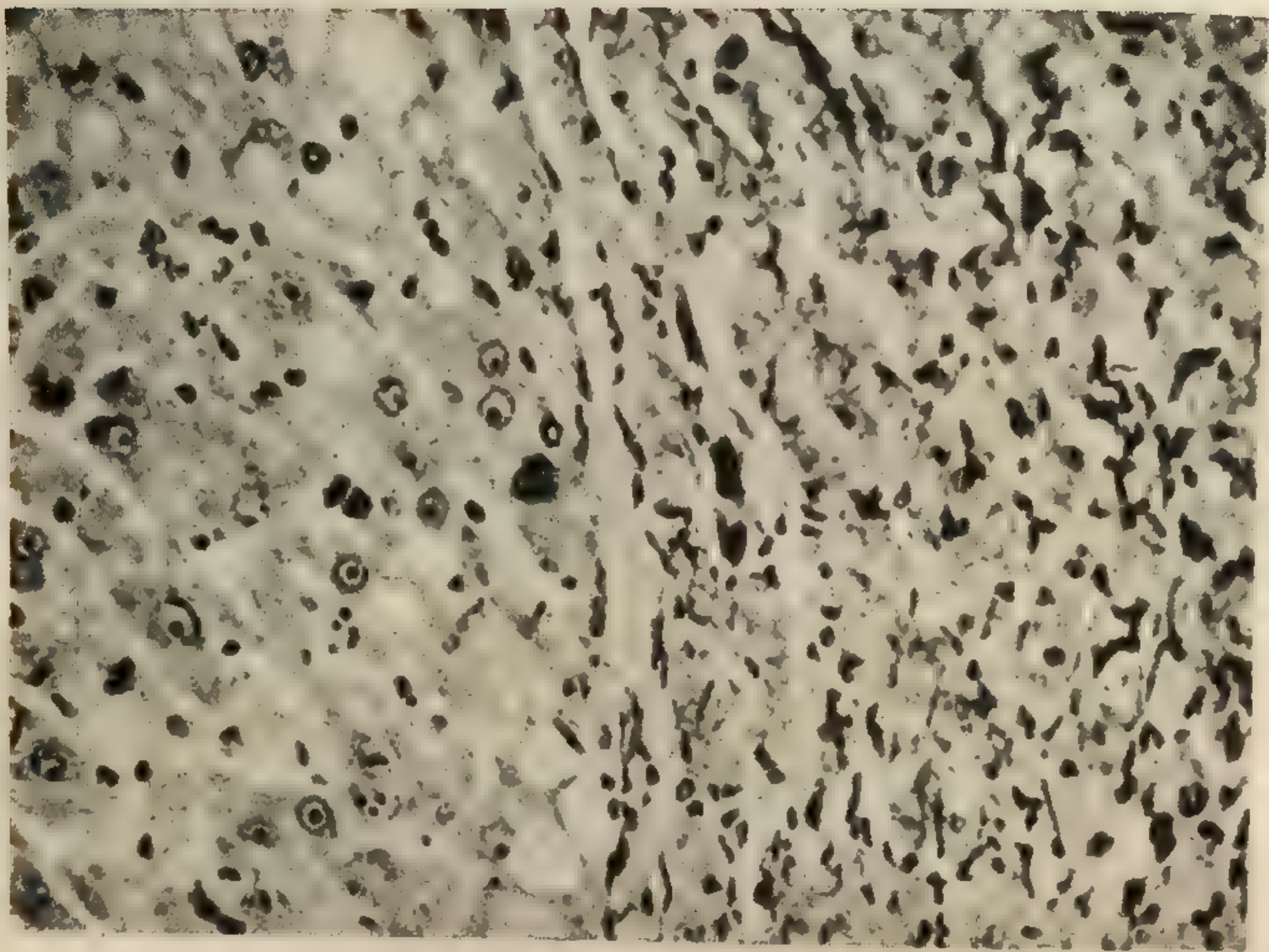


Рис. 5. Печень крысы, пища которой более 3 месяцев была лишена холина. На фоне цирроза и ожирения видны многочисленные зерна пигмента — цероида (черные мелкие глыбки)

Липотроп
с его способ
групп.

Арсенохо
ное холину,
тропным д
освобожда
зали, что а
дитина, сти
самым лип
лин предот
но также с
в почках и
вает норма
холиновой
ствия «под
руется и м
соотношен
тором мет

Все эти
чение хол
в состав
с ролью
жировую
логическо
ны, являя
в сложнос

Нару

ствие хо
не только
нента, не
тому, чт
затрудня
числе и
способст
клеток.

Имеет
шения ф
клетках
печени
слоты. Е
накопле
между т
чени ост
с тем

Липотропная функция холина не связана непосредственно с его способностью служить донатором активных метильных групп.

Арсенохолин — соединение, по своему строению аналогичное холину, в котором азот замещен мышьяком; обладает липотропным действием. Этот гомолог холина, однако, не способен освобождать «подвижные» CH_3 -радикалы. Исследования показали, что арсенохолин цельной молекулой входит в состав лецитина, стимулируя образование последнего и оказывая тем самым липотропный эффект. В соответствии с этим арсенохолин предотвращает не только жировую инфильтрацию печени, но также свойственные холиновой недостаточности изменения в почках и перозис у птиц. Арсенохолин, однако, не обеспечивает нормального роста молодых животных, если даже в бесхолиновой диете содержится гомоцистин, поскольку из-за отсутствия «подвижных» метильных групп гомоцистин не метилируется и метионин поэтому эндогенно не образуется. Такие же соотношения получены с триэтилхолином — соединением, в котором метильные группы заменены этильными.

Все эти опыты иллюстрируют двойное физиологическое значение холина. С одной стороны, он цельной молекулой входит в состав лецитина и, благодаря этому, его роль тесно связана с ролью самого лецитина. Своей способностью предотвращать жировую инфильтрацию печени холин обязан, конечно, физиологической роли цельной молекулы лецитина. С другой стороны, являясь донатором активной CH_3 -группы, холин участвует в сложной системе процессов переметилирования.

Нарушения функций печени. Нужно полагать, что отсутствие холина в пище ведет к накоплению жира в печени не только потому, что организм лишается структурного компонента, необходимого для образования фосфолипидов, но и потому, что нарушаются функции печеночных клеток; последнее затрудняет осуществление ряда синтетических процессов, в том числе и самое образование фосфолипидов. Накопление жира способствует дальнейшему ухудшению функций печеночных клеток.

Имеется, однако, достаточно оснований считать, что нарушения функции печени связаны не только с накоплением в ее клетках жира. Это видно хотя бы при сравнении с состоянием печени у щенков при недостатке в их диете пантотеновой кислоты. В последнем случае также имеет место значительное накопление жира в печени, достигающее до 50% ее сухого веса; между тем при пантотеновой недостаточности ряд функций печени остается очень мало затронутым, особенно по сравнению с теми резкими нарушениями, какие наблюдаются при недостатке в пище холина (Мак Киббин и др., 1945).

Существенным признаком нарушения функций печени являются изменения содержания фосфатазы в сыворотке. Недоста-

ток же холина ведет к повышению содержания фосфатазы в крови, а степень этого повышения связана, повидимому, со степенью жировой инфильтрации печени (опыты ставились на щенках; Мак Киббин и сотрудники, 1944).

Нарушение функции печени было также установлено пробой с введением краски. Введенный внутривенно бромсульфалеин быстро выводится из крови печенью и переходит в желчь; у нормальных крыс обычно уже через 15 минут эта краска в крови не обнаруживается. При нарушениях функции печени выведение из крови бромсульфалеина замедляется. У животных, пища которых была лишена холина, выведение этой краски также явно задерживалось. Параллелизма между результатами применения этой пробы и степенью жировой инфильтрации печени обнаружить не удалось.

В числе других проявлений нарушения функций печени отмечено было уменьшение протромбина, а также уменьшение содержания холестерина и холестеринавых эфиров в плазме крови (Мак Киббин и сотрудники, 1944, 1945). Все описанные нарушения, так же как и количество жира в печени, приходят к норме после включения в диету холина.

Некоторые авторы считали, что при холиновой недостаточности нарушается способность печени депонировать гликоген. Однако исследования С. Лейтеса (1947) и его сотрудников показали, что после 10 дней нахождения животных на мало-белковой бесхолиновой диете, когда содержание жира в печени увеличено в достаточной степени, количество гликогена в ней не уменьшается. Указанное обстоятельство свидетельствует о том, что обеднение печени гликогеном не является при холиновой недостаточности первичным патогенетическим фактором, обуславливающим ее ожирение. С. Лейтес (1947) и Г. Павлов (1947, 1948) обнаружили, как указывалось, усиленный переход углеводов в жиры. Эти авторы поэтому считают, что в генезе жировой инфильтрации печени при холиновой недостаточности играет роль не только задержка транспорта жира из печени, но и усиленное образование его из углеводов.

Генез цирроза и некроза печени. В тех случаях, когда пища экспериментальных животных лишена холина длительное время, когда в ней при этом отсутствуют и другие источники «подвижных» метильных групп, в печени вслед за жировой инфильтрацией развивается цирроз, многими своими чертами напоминающий атрофический цирроз Лаеннека. Обычно цирротические изменения у крыс обнаруживаются к 120—150-му дню опыта. Развитию цирроза всегда предшествует жировая инфильтрация печени; включение в диету холина либо метионина предупреждает развитие цирроза (рис. 3).

По мере развития соединительной ткани количество жира уменьшается; поэтому наличие малых количеств жира в цирротической печени не может служить доводом в пользу пред-

положения о
шей жировой
дении цирроз
бождение от
процесс соп
окружавших
ходит проли
Таким обра
кист служат
вторичного
ности.

Следует
является та
тологических
холиновой
но ожирение
ном счете в
блюдаемых
живаюот тем
у человека
при экспери

Исследов
тального
некроза (Г
этих авторо
роз, либо и
роза; после
Дальней
поражения
цесса, име
щих одновр
римента.

В то вре
роз возника
за является
(Дафт и др
точности и
поскольку
ликовая не
провождает
развитие эк
отвращено
время как
включением
что исключ
виту обш
тионин мо
мой амино

положения о возможности развития цирроза без предшествующей жировой инфильтрации. Значительную роль в происхождении цирроза играют описанные выше жировые кисты. Освобождение от жира ведет к их сморщиванию и атрофии; этот процесс сопровождается уплотнением ретикулярных волокон, окружавших кисты до их сморщивания. Наряду с этим, происходит пролиферация новых волокон соединительной ткани. Таким образом, избыточное накопление жира и образование кист служат первичным фактором, способствующим развитию вторичного фиброза, характерного для холиновой недостаточности.

Следует напомнить, что жировая инфильтрация печени является также причиной вторичного развития различных патологических процессов, возникающих в других органах при холиновой недостаточности (стр. 57). Таким образом, именно ожирение печени и жировые кисты способствуют в конечном счете возникновению значительной части нарушений, наблюдаемых при холиновой недостаточности. Эти факты заслуживают тем большего внимания, что при алкогольном циррозе у человека обнаружены изменения, напоминающие описанные при экспериментальной холиновой недостаточности.

Исследователи, впервые описавшие эту форму экспериментального цирроза, наблюдали наряду с ним также явления некроза (Гиэрги и Гольдблатт, 1939, 1941, и др.). В опытах этих авторов развивался либо только цирроз, либо только некроз, либо имело место одновременное развитие цирроза и некроза; последний нередко сопровождался кровоизлиянием.

Дальнейшие исследования установили, что в этой картине поражения печени следует различать два патологических процесса, имеющих различное происхождение, но часто возникающих одновременно вследствие особенностей условий эксперимента.

В то время как жировая инфильтрация и последующий цирроз возникают вследствие недостатка холина, причиной некроза является недостаток в диете аминокислот, содержащих серу (Дафт и др.). Ввиду того что при изучении холиновой недостаточности из диеты обычно исключается также метионин, поскольку он может служить источником метильных групп, холиновая недостаточность в условиях эксперимента обычно сопровождается и недостаточностью метиониновой. Вот почему развитие экспериментального цирроза печени может быть предотвращено включением в диету холина либо метионина, в то время как геморрагический некроз печени предупреждается включением в диету цистина либо метионина. Опыты показали, что исключение из диеты цистина, действительно, ведет к развитию обширных геморрагических некрозов печени и что метионин может заменить в диете цистин, поскольку незаменимой аминокислотой является именно метионин, цистин же мо-

жет образовываться из него в организме. Некоторые исследователи даже считают, что непосредственной причиной некрозов печени является именно недостаток цистина; активность же метионина обусловлена его способностью превращаться в организме в цистин (некроз печени — см. рис. 4).

Во всех этих исследованиях ясно выступает двойное физиологическое значение метионина. С одной стороны, он служит постоянным компонентом белков тканей как сам по себе, так и в качестве предшественника цистина, а с другой — он является источником метильных групп, обеспечивающих эндогенное образование холина, креатина, адреналина и других, синтез которых связан с метилированием. Благодаря этим свойствам, метионин предохраняет печень от некрозов, от жировой инфильтрации и последующего цирроза. Холин же может предупредить только развитие жировой инфильтрации печени и цирроза, а цистин — только некроза. Этим и следует объяснить, почему в тех случаях, когда к циррозу присоединяется некроз, совместное применение холина с цистином является более эффективным, чем применение одного холина.

Однако представление некоторых авторов о том, что некроз и жировая инфильтрация (с последующим циррозом) являются в описанных экспериментах элементами совершенно различных синдромов, противоречит действительности. Имеется ряд наблюдений, указывающих, что в некоторых случаях некроз может развиваться также вслед за жировой инфильтрацией, вызванной холиновой недостаточностью, и что фиброз тогда является выражением постнекротического рубцевания. Впрочем, следует все же иметь в виду, что при постановке таких опытов очень трудно избежать относительной недостаточности метионина.

Экспериментальный алиментарный цирроз и его отношение к некоторым формам цирроза у человека. Пока нет еще достаточных оснований для отождествления какой-либо из клинических картин, наблюдаемых у человека при поражениях печени, с той картиной, какая была обнаружена при изучении экспериментального цирроза, вызванного недостатком холина. Однако ряд закономерностей и взаимоотношений, обнаруженных в эксперименте, несомненно, должен быть учтен клиникой.

Некоторые авторы (Гиэрги, 1944, и др.) считают, что разница между циррозом человека и экспериментальным алиментарным циррозом животных подчеркивается наличием в печени в последнем случае своеобразного пигмента оранжево-коричневого цвета — «цериоида». Пигмент этот в виде различной величины шариков находится в паренхиматозных клетках вместе с капельками жира, в соединительнотканых прослойках, купферовских клетках и фагоцитах (рис. 5). Цериоид нерастворим в обычных растворителях жира (алкоголь, эфир, ксилол). Он кислотоустойчив, красится по Циль-Нильсену в красный цвет и окрашивается большинством основных красок. При

окраске гематоксилин-эозином приобретает желтоватый или зеленовато-желтый цвет. Природа этого пигмента неизвестна. По мнению некоторых авторов, в его образовании принимают участие эритроциты крови, излившейся в полость жировых кист (стр. 57). Цероид обнаруживается также в легких, поджелудочной железе, селезенке и лимфатических узлах. Вопрос о том, образуется ли он в самих органах либо приносится током крови из печени, остается нерешенным. Гиэрги (1944а) считает, что алиментарный цирроз крыс ничем существенным не отличается от лаеннековского цирроза и только наличие цероида является единственным видимым отличием экспериментального цирроза крыс. В дальнейшем оказалось, что при экспериментальном циррозе цероид в печени может отсутствовать и что появление его в значительной мере зависит от вида жира, входящего в состав диеты. С другой стороны, оказалось, что и в цирротической печени человека может быть обнаружен пигмент с такими же морфологическими особенностями и с таким же отношением к краскам, как и цероид (Виктор и Паппенхеймер). Имеется все же существенная разница между циррозом человека и экспериментальным циррозом крыс. При введении инъекционной массы в печеночную и портальную вены видно, что у человека соединительная ткань развивается вокруг сосудов портальной системы, а у крыс — вокруг системы печеночных вен (Ашбурн и др.); правда, в более поздних стадиях цирроза соединительная ткань и у крыс может охватить систему портальных вен.

Говоря, однако, о различии между картиной цирроза у животных и человека, следует помнить, что было бы слишком большим упрощением ожидать полной идентичности реакций, какими отвечает организм экспериментального животного и организм человека на одно и то же воздействие. Было бы неправильно поэтому делать заключение об идентичности либо о различии наблюдаемых картин на основании отдельных признаков вне связи с другими относящимися сюда фактами, с условиями их возникновения. Хотя описанный выше экспериментальный материал не может быть во всей полноте использован клиникой для расшифровки генеза поражений печени у человека, тем не менее ряд фактов должен привлечь внимание исследователей. Эти факты говорят о том, что и в генезе некоторых циррозов печени у человека холиновая недостаточность может играть определенную роль.

Несомненно, что дефекты питания играют значительную роль в развитии циррозов печени у человека. В пользу этого говорят указания ряда авторов, что цирроз особенно широко распространен среди народов колониальных стран, постоянно страдающих от недоедания. В этих странах (Индия, Африка, Средний Восток и др.) цирроз печени встречается значительно чаще, чем в Европе и в Северной Америке, причем касается

это как взрослых, так особенно детей. Обращает на себя внимание, что в этих странах цирроз появляется у детей более раннего возраста, чем в Европе, и что он связан не только с малярией и паразитарными заболеваниями, как полагали до сих пор (Ватерлоу). Наблюдения, проведенные в Индии, показали, что цирроз печени встречается здесь только среди детей беднейшей части населения, питающихся одним лишь разведенным молоком либо получающих это разведенное молоко в дополнение к грудному, когда последнего нехватает. У детей, вскармливаемых грудным молоком, циррозов никогда не наблюдалось. Количество холина в грудном молоке не удовлетворяет полностью потребность в нем организма ребенка, но недостаток его компенсируется холинзамещающими свойствами содержащихся в молоке белков (стр. 10). С другой стороны, недостаток белка может способствовать развитию холиновой недостаточности. Действительно, нами еще в 1934 г. было показано, что исключение из диеты экспериментальных животных белка приводит к развитию жировой инфильтрации и некрозов печени. Одновременно этот факт был также описан Б. Гольдштейном и сотрудниками (1934). В дальнейшем (Л. Черкес и Г. Черкес, 1948, 1949) было установлено, что белковое голодание потому приводит к жировой инфильтрации, что оно естественно связано с лишением метионина, последнее же влечет за собой «метильную недостаточность» с дальнейшим развитием недостаточности холиновой. Более подробно этот вопрос будет рассмотрен ниже (стр. 97). Здесь же следует указать, что добавление холина к безбелковой диете предотвращает развитие жировой инфильтрации. Все экспериментальные диеты, применяемые для получения холиновой недостаточности, всегда очень бедны белком. Длительная же белковая недостаточность приводит после жировой инфильтрации к циррозу печени (Дафт и др.).

Экспериментам, касающимся последствий недостатка белка в диете, соответствует ряд наблюдений над людьми. Наиболее демонстративными являются, как было указано, данные о заболеваемости детского населения колониальных стран, где господствуют нужда и голод. Описанный рядом авторов (например, Рао) цирроз у детей в Индии, так же как и в эксперименте, начинается с развития соединительной ткани вокруг системы печеночных вен, при этом постоянно обнаруживаются также некротические очаги. Интересно, что в некоторых случаях подобных циррозов холин оказывал несомненный терапевтический эффект (Кутумбиях). Следует иметь в виду, что и в эксперименте алиментарный цирроз гораздо легче возникает у молодых животных.

У детей циррозы алиментарного происхождения чаще всего перипортального типа и по клинической картине близки к лаеннековскому циррозу. Интересно, что хотя в случаях, описан-

ных Ватерлоу
благоприят
же, богатая
результата
В Вен
резкого сн
ни приобре
ния. После
доступны,
пространс
вортс, 1950

Однако
указанных
широкое р
Африки по
трации, по
установил
фектов пи
Существен
ность к да

В сочет
столь свой
причину ос
ного насел
лам I Мос
ка первичн
ков, 1949)
ляет 90,5%
но существу
печени.

Первич
на Сумат
и 17,5% —
тельство,
часть коре
раков от
количество
30 годами

Впроче
жает люде
ни занима
часто пора
1949). Из

1 Конеч
фактора в
широко рас
вазий и пр.
поражений
малярией, и

ных Ватерлоу, ни метионин, ни холин, не оказывали заметного благоприятного действия даже на стадии жировой печени, пища же, богатая белком, неизменно приводила к благоприятным результатам.

В Венгрии во время второй мировой войны в результате резкого снижения пищевых белковых ресурсов ожирение печени приобрело широкое распространение среди детского населения. После окончания войны, когда молоко и мясо стали более доступны, эта форма поражения печени исчезла. Широко распространен цирроз печени и среди населения Пенджаба (Химсвортс, 1950).

Однако развитием цирроза не ограничиваются последствия указанных форм пищевой недостаточности. Гиллман, описывая широкое развитие среди детей коренного населения Южной Африки поражений печени, выражающихся в жировой инфильтрации, появлении железосодержащего пигмента и цирроза, установил непосредственную зависимость этих процессов от дефектов питания и частое течение их совместно с пеллагрой. Существенно то, что у таких больных отмечалась особая склонность к дальнейшему заболеванию раком печени.

В сочетании всех указанных последствий дефектов питания столь свойственных колониальным странам, следует видеть причину особой частоты первичного рака печени среди коренного населения Южной Африки¹. Если, например, по материалам I Московского медицинского института из 870 случаев рака первичный рак печени наблюдался только в 3% (А. Мясников, 1949), то у негров Банту первичный рак печени составляет 90,5% всех случаев рака вообще (Берман) и, что особенно существенно, у них широко распространен также цирроз печени.

Первичный рак печени составляет 41,6% всех случаев рака на Суматре и Яве, 22,2% — на Филиппинских островах и 17,5% — в Индии. Обращает на себя внимание и то обстоятельство, что первичный рак печени поражает более молодую часть коренного населения Южной Африки: 82,6% всех этих раков относится к возрасту до 40 лет, причем наибольшее количество заболеваний приходится на период между 21—30 годами (44,4%).

Впрочем, следует иметь в виду, что если рак обычно поражает людей более пожилого возраста, то первичный рак печени занимает вообще в этом отношении особое место, очень часто поражая людей молодых и даже детей (А. Мясников, 1949). Из 192 случаев первичного рака печени, изученных

¹ Конечно, все эти наблюдения, относящиеся к роли алиментарного фактора в развитии заболеваний печени, не исключают также значения широко распространенных в тропических странах малярии, глистных инвазий и пр. Однако до недавнего времени значительное распространение поражений печени в этих странах связывалось только с заболеванием малярией, инвазиями и т. д.

Е. Гефеном, на возраст 1—9 лет приходилось 24 случая, а на возраст 10—19 лет — 11 случаев; всего, следовательно, в возрасте 1—19 лет наблюдалось 18% всех изученных случаев первичного рака печени. Это обстоятельство должно привлечь особенное внимание, так как различные формы так называемых «расстройств питания» встречаются преимущественно в детском возрасте.

Сочетание в колониальных странах таких широко распространенных изменений печени, как жировая инфильтрация и цирроз, с первичным раком печени соответствует давно известным фактам. Известно, например, что количество случаев рака печени нарастает параллельно увеличению числа заболеваний печени. Большинство исследователей считает, что первичный рак печени развивается преимущественно при ее циррозе (А. Абрикосов, И. Давыдовский, А. Мясников). Возможно, что исходным материалом для развития раковых узлов служат регенеративные клеточные образования, постоянно встречающиеся при циррозе печени. Все эти наблюдения, проведенные на людях, находят также подтверждение в исследованиях на животных. На фоне экспериментального цирроза, вызванного селеном (у крыс), четыреххлористым углеродом или кормлением гречихой (у мышей), нередко наблюдается развитие опухолей печени, в том числе и раковых (Нельсон и др.).

Все приведенные данные говорят о том, что алиментарный фактор может играть существенную роль в генезе некоторых опухолей.

Описанные данные имеют также другое принципиальное значение. Частота случаев первичного рака печени среди коренного населения колониальных стран часто приводится зарубежными авторами как довод в пользу существования особой расовой предрасположенности к заболеванию раком. Приведенные выше факты вскрывают истинное содержание понятия о «предрасположенности», показывая, что речь здесь идет о последствиях нищеты и недоедания, от которых страдают значительные группы населения колониальных стран.

В подавляющем большинстве случаев дефекты питания прежде всего сказываются качественными и количественными нарушениями белкового компонента пищи как наиболее дорогостоящей части ее. Мы уже указывали, что белковая недостаточность, особенно если белки качественно неполноценны, влечет за собой развитие эндогенной холиновой недостаточности.

В опытах некоторых авторов одним из последствий хронической холиновой недостаточности являлась особая склонность к развитию у экспериментальных животных спонтанных опухолей (стр. 88). С другой стороны, включение в диету холина вместе с цистином делает животное более устойчивым к воздействию канцерогенных веществ, вызывающих новообразова-

ния в печени (аденокарциному, злокачественную гепатому; Гиэрги, Поллинг и др.). Наконец, описанная рядом авторов способность рибофлавина тормозить рост экспериментальных опухолей обычно проявляется лишь в присутствии значительных количеств в пище холина.

В клинике мы вообще редко встречаемся с чистыми формами пищевой недостаточности. В частности, белковая недостаточность влечет за собой не только одну эндогенно возникающую холиновую недостаточность. Недостаток белка приводит также к эндогенному дефициту ряда других витаминов группы В и, что особенно существенно с рассматриваемой точки зрения, — к развитию эндогенного дефицита в рибофлавине (Л. Черкес, 1945, 1951). В нашей лаборатории, действительно, было показано, что исключение из пищи белка повышает выведение рибофлавина с мочой и уменьшает содержание его в печени (А. Труфанов). Между тем введение рибофлавина в пищу заметно повышает резистентность организма по отношению к действию канцерогенных веществ. Все эти вопросы будут еще рассмотрены в дальнейшем.

При современном состоянии знаний было бы, конечно, неосмотрительно делать по затронутому вопросу какие-либо обобщения и выводы, так как обосновать их в достаточной мере еще не могут ни данные эксперимента, ни клинические наблюдения.

Алкогольный цирроз. Морфологическая картина изменений при экспериментальном циррозе, а также ряд других проявлений его оказались во многом сходными с явлениями, наблюдаемыми при алкогольном циррозе. Это обстоятельство побудило рассмотреть некоторые вопросы, связанные с алкогольным циррозом, с точки зрения описанных выше фактов. При длительном введении алкоголя еще В. Афанасьев (1889) обнаружил у экспериментальных животных, наряду с накоплением жира и явлениями некроза печеночных клеток, также разрастание соединительной ткани. Более поздние исследования показали, что обильное введение собакам алкоголя (особенно сопровождаемое включением в диету значительных количеств жира) ведет к ожирению печени и лишь у части животных, — к последующему циррозу. Большинство авторов считает, что и у человека при алкогольном циррозе развитию соединительной ткани всегда предшествует жировая инфильтрация (А. Мясников, 1949); если же жир в печеночных клетках не обнаруживается, то происходит это только потому, что к моменту наблюдения он часто уже исчезает. В полном соответствии с данными, полученными в эксперименте на животных, согласно секционному материалу, из 309 трупов лиц, страдавших алкоголизмом, только у 11 был обнаружен цирроз. у всех же остальных имела место лишь жировая инфильтрация (Фар, 1911).

Следует указать, что в печени алкоголиков, как и при экспериментальном холиновом голодании, были обнаружены при гистологическом исследовании жировые кисты, а в легких и в почках — жировые эмболы (Хартрофт и Райдаут). Ожирение печени страдающих алкоголизмом связано с одновременным воздействием двух факторов: оно зависит от непосредственного воздействия алкоголя и от дефектов пищевого режима заболевших (А. Мясников, 1949а), причем дефекты эти в основном сводятся к недостатку белка и витаминов группы В. Прямыми опытами было показано, что включение в диету животных алкоголя способствует накоплению жира в тканях, а цирроз печени вызывается относительно легко, если животным алкоголь вводится на фоне очень бедной белком диеты (Лилли и др.).

Следует учитывать, что недостаток белка ведет не только к дефициту метильных групп (из-за недостатка метионина), но может вызвать также нарушение разнообразных функций печени (Л. Черкес, 1935, 1937; С. Капланский и сотрудники, 1947). Печень является органом, в котором в основном протекают процессы переметилирования, связанные с образованием холина. Поэтому и действие алкоголя, и недостаток белка могут способствовать эндогенно возникающей «метильной недостаточности». Вот почему привлекают внимание исследования, установившие, что картина экспериментального цирроза приобретает особую выраженность, если животные, находящиеся на диете, бедной «активными» CH_3 -группами, одновременно получают также алкоголь, а также исследования, показавшие, что холин предупреждает развитие алкогольного цирроза у крыс (Бест, Хартрофт и др., 1949). Исходя из приведенных фактов, большинство авторов рассматривает алкогольный цирроз как результат комбинированного воздействия алкоголя и неполноценного питания. Некоторые исследователи считают вообще сомнительной возможность развития цирроза, если алкоголь принимается на фоне полноценного пищевого режима. Как было отмечено выше, дефекты пищевого режима, способствующие циррозу, выражаются обычно в недостатке белка и витаминов группы В. В частности, А. Мясников указывает (1949а) на возможную роль недостатка в пище заболевших холина и других липотропных веществ.

Несмотря на убедительность фактов, приводимых в пользу описанной точки зрения на генез алкогольного цирроза, трактовка эта все же остается гипотезой, правда, заслуживающей самого серьезного внимания. Для окончательного ее признания необходимы дальнейшие эксперименты и особенно клинические наблюдения.

Экспериментальный алиментарный некроз. Разработка вопроса об экспериментальном циррозе позволила с новых позиций подойти к генезу лаеннековского цирроза и ряда родствен-

ных ему патологических состояний. Экспериментальные данные, касающиеся алиментарного некроза, приводят к проблеме острой желтой атрофии печени и некоторых близко примыкающих к этому процессу мало изученных форм заболевания печени.

Выше уже было указано, что исследователи, изучавшие экспериментальный цирроз, развивающийся при лишении животных холина, очень часто наблюдали также некроз печени. Хотя не исключена возможность развития незначительных некротических очагов в печени из-за лишения одного только холина, однако основной причиной этого некроза является недостаток серосодержащих аминокислот.

Практически холиновая недостаточность всегда связана с недостаточностью метиониновой, так как экспериментальное изучение холиновой недостаточности должно вестись при отсутствии метионина в пище, поскольку он служит источником лабильных метильных групп. Следовательно, в эксперименте, наряду с недостатком холина, всегда возникает и недостаточность метиониновая. Совершенно естественно поэтому, что если клиникой будут выявлены патологические состояния, связанные с проявлением холиновой недостаточности, то и в данном случае эти формы недостаточности могут развиваться лишь при одновременном недостатке метионина. Действительно, при упоминавшихся выше формах цирроза у человека, генез которых может быть связан со вторичной холиновой недостаточностью, очень часто имеют место и некрозы печени. Нужно, однако, иметь в виду еще одну особенность постановки опытов. Желая обеспечить животных серосодержащей аминокислотой, лишенной CH_3 -групп, в диету очень часто включают цистин. В этих случаях условия опыта могут осложниться, так как цистинотягощает течение холиновой недостаточности и способен сам вызывать поражения печени вплоть до развития некрозов (стр. 104).

Некрозы печени, вызванные алиментарной недостаточностью, были описаны Л. Черкесом и его сотрудниками в 1937 г. при апротеинозе. Они наблюдали некроз, наряду с жировой инфильтрацией, в печени животных, из диеты которых был полностью исключен белок, но которая во всех остальных отношениях была достаточной (наличие необходимого количества калорий, а также жиров, углеводов, витаминов и солей). Развитие этого некроза связано было, конечно, с тем, что при исключении из пищи белка из нее тем самым исключились и серосодержащие аминокислоты. В дальнейшем исследователи достигали развития некрозов введением малых количеств белка, полностью не обеспечивавших потребности животных в серосодержащих аминокислотах.

Некрозы развиваются быстрее, чем цирроз, хотя период их появления широко варьирует: у крыс они могут быть обнару-

жены через 28—100 дней после исключения из пищи серо-содержащих аминокислот. Острый период заболевания характеризуется у крыс отказом от еды и выраженной вялостью, причем животные обычно группами забиваются в углы клеток. Часть крыс погибает уже в этом периоде, часть продолжает жить еще несколько недель. Если вскрыть животное через несколько часов после появления ярких признаков заболевания, то печень оказывается увеличенной; она каштанового цвета и в ней имеются очаги некротизированных клеток. В сильно пораженных участках подвергаются дегенерации также купферовские клетки. Некротический процесс начинается в центральных частях долек вокруг вен; здесь клетки обнаруживают многообразные фазы некроза от простого нарушения способности окрашиваться и гомогенизации до полного распада. Через два дня печень приобретает желтый цвет, напоминая как макроскопически, так и микроскопически печень человека при острой желтой атрофии, начальные фазы которой также характеризуются увеличением печени, а некроз также развивается в центральных частях долек (Гиэрги, 1944; Химсвортс, 1950). Печень остается увеличенной недолго; желтая окраска темнеет, детрит рассасывается и в результате переполнения кровью частично сохраненных капилляров, а иногда и вследствие кровоизлияний появляются ограниченные красные участки—картина, напоминающая «подострую красную атрофию» у человека. У животных, живущих еще несколько недель, появляются участки опустошения вследствие рассасывания некротизированных участков печени. Здесь впоследствии образуется рубцовая ткань, включающая узелки печеночной ткани. Ввиду внешнего сходства этой картины с той, которая наблюдается у человека в результате «острой атрофии», Химсвортс называет указанное состояние «узловой гиперплазией».

Пучки соединительной ткани, появляющиеся в ранних стадиях цирроза печени, тонки; в далеко зашедших же случаях они массивны. Весьма вероятно, что диффузный фиброз является результатом развития соединительной ткани, возникающей после ожирения а также той, которая замещает некротизировавшуюся паренхиму. Гиэрги (1944a) считает, что если прецирротические изменения больше напоминают так называемый «токсический цирроз» либо прецирротическую стадию острой желтой атрофии, то окончательная картина экспериментального алиментарного цирроза напоминает лаеннековский цирроз.

По сравнению с нормой вес печени при алиментарном некрозе увеличивается, что связано с увеличением содержания в ней белка и воды. Содержание остаточного азота не повышается, а гликоген исчезает. После исцеления все эти изменения химического состава приходят к норме (Химсвортс, 1950).

Практи
острый не
когда в к
диеты исп
белки др
Поскольк
для питан
жат около
что в слу
белка пи
количеств
аминокисл
фических
занимает

Следуе
цирроза п
кроза, при
же время
кроза, явн
в том числ
что разви
в диету в
действие е
цистина (α-
α-токофер
ностью α-
мом белко

В поль
между α-
что, возмо
мина на с
α-токофе
ния на те
статком х
Вид ж
результата
витие нек
нию. Это
становке
экспериме
А и D.

Хотя с
наличие и
имеют отнош
зиологии

Практически заслуживает внимания то обстоятельство, что острый некроз печени развивается в наиболее тяжелой форме, когда в качестве белкового компонента экспериментальной диеты используются белки дрожжей. Объясняется это тем, что белки дрожжей бедны аминокислотами, содержащими серу. Поскольку дрожжи в определенных условиях рекомендуются для питания в качестве хорошего источника белка (они содержат около 50% белка) и витаминов группы В, нужно помнить, что в случаях, когда дрожжи становятся главным источником белка пищи, последняя должна быть пополнена определенным количеством продуктов, достаточно богатых серосодержащими аминокислотами. Особенно касается это питания при дистрофических состояниях, в синдроме которых поражение печени занимает одно из ведущих мест.

Следует указать, что холин, предотвращающий развитие цирроза печени, действует отягощающе на течение острого некроза, причем сущность этого действия остается неясной. В то же время цистин, недостаток которого является причиной некроза, явно отягощает течение холиновой недостаточности, в том числе и цирроза. Еще большее значение имеет тот факт, что развитие некроза может быть заторможено включением в диету витамина Е (α -токоферол). По своей интенсивности действие его может соответствовать действию метионина либо цистина (Гиэрги и Гольдблатт, 1949). Механизм действия α -токоферола не выяснен. Возможно, что он связан со способностью α -токоферола повышать степень утилизации организмом белков.

В пользу того, что здесь речь идет о взаимоотношениях между α -токоферолом и серосодержащими аминокислотами, что, возможно, имеет место сберегающее влияние этого витамина на обмен цистина и метионина, говорит тот факт, что α -токоферол, тормозя развитие некрозов, не оказывает влияния на течение цирроза, поскольку последний связан с недостатком холина.

Вид жира экспериментальной диеты также сказывается на результатах опыта. В то время как рыбий жир усиливает развитие некрозов, коровье масло способствует его предупреждению. Это обстоятельство следует особенно учитывать при постановке опытов, так как рыбий жир очень часто вводится в экспериментальные диеты в качестве источника витаминов А и D.

Хотя сущность описанных фактов остается неясной, самое наличие их лишний раз подчеркивает значение проблемы взаимоотношений между отдельными компонентами пищи в физиологии обмена.

ИЗМЕНЕНИЯ ПОЧЕК

Характер изменений в почках. Если холин исключается из пищи очень молодых животных (крысы), у них, наряду с описанными выше изменениями печени, обычно развиваются также изменения почек. Они были охарактеризованы Гриффитсом как «геморрагическая дегенерация почек». У крысят в возрасте 21—26 дней эти изменения появляются на 3—6-й день после исключения из пищи холина (при отсутствии других источников метильных групп), тогда как жировая инфильтрация печени в этом возрасте появляется уже через 48 часов.

Наибольшей тяжести достигает патологический процесс к 6—8-му дню бесхолиновой диеты, после чего либо наступает смерть, либо следует спонтанное выздоровление. Добавление к пище холина ускоряет процесс восстановления. После спонтанного исчезновения почечных симптомов жировая инфильтрация печени у крыс продолжает все же сохраняться. При ликвидации почечных симптомов под влиянием введения холина изменения со стороны печени также сохраняются более длительное время. В опытах на собаках нередко также наблюдается спонтанное исчезновение почечных симптомов, причем у некоторых подопытных животных восстанавливаются и другие функции организма. Несомненно, что для предупреждения и ликвидации изменений в почках требуются значительно меньшие количества холина, чем для предупреждения и ликвидации изменений в печени. С этой точки зрения изменения в почках являются более чувствительным критерием для определения наличия метильных групп в каком-либо изучаемом объекте.

Причина самопроизвольной ликвидации проявлений холиновой недостаточности остается неясной. В отдельных случаях, быть может, происходит более интенсивный (компенсаторный?) эндогенный синтез метильных групп. Тот факт, что спонтанное восстановление обычно наступает лишь по достижении определенного возраста, говорит, видимо, о большей чувствительности к недостатку холина молодого организма. Следует, однако, иметь в виду, что исчезновение микроскопически констатируемых почечных симптомов не всегда еще свидетельствует о полной ликвидации патологического процесса. Как будет видно из дальнейшего, в определенном числе случаев, несмотря на продолжительный период нормального питания, у животных развиваются изменения со стороны почек, сопровождающиеся повышением кровяного давления.

Нарушениям в почках сопутствует повышение остаточного азота в крови и, как показывают функциональные пробы, — пониженная способность к выведению фенолрота и инулина.

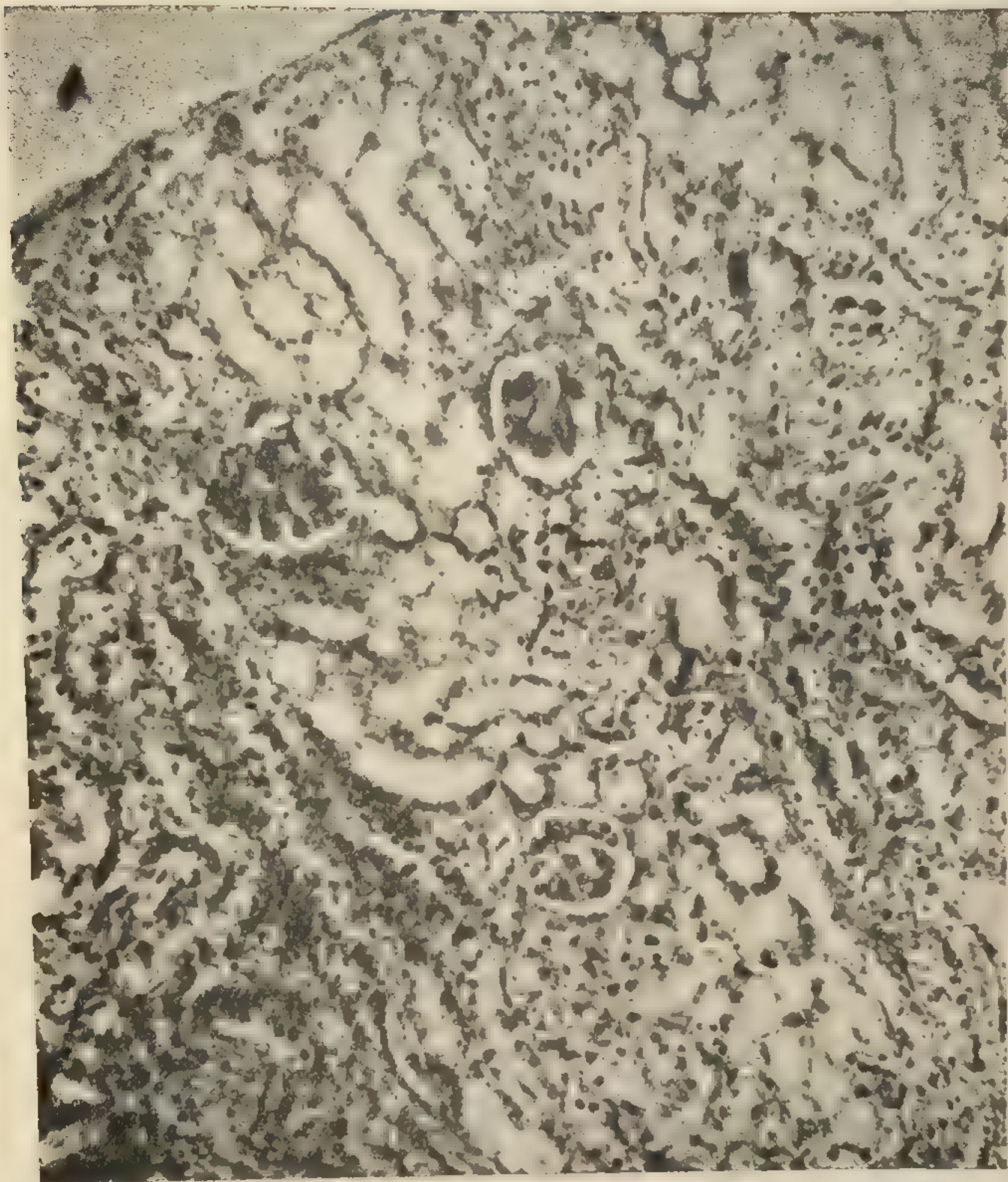


Рис. 6. Периферическая зона коркового вещества почки трехнедельной крысы, получавшей бесхолиновую диету в течение 7 дней. Гиперемия капилляров и некроз эпителия канальцев. Капсула почки удалена до фиксации

К указаниям на по
с осторожностью, т
небольшое количес

Печень, как был
недостаточности, ч
гического процесса
бавлением к диете
вращения нарушен
в сутки по 4—6 мг

Исследования п
развитие «геморраг

числа подопытных
0,04% хлористого

от заболевания все
ставлял 0,075% ди

развиваются медле
цов. Возможно, что

шая потребность в
липотропными свой

у него не очень сил
сасывающегося веш

ку кастрированных
ного цирроза печен

Макроскопическ
ны и имеют кралча

процесса слагается
тивных изменений

Микроскопическ
ся в гиперемии ка

судов капсулы; ин
ки. Эти сосудистые

давший основание
рация». Собственно

же они и обнаруж
рии коркового сло

Кровь, обнаружив
хождения. В кана

отмечаются явлени
ни; в каналах об

цилиндры (рис. 6)
отложение извест

ных на периферии
В настоящее вр

новая недостаточн
вестен биохимиче

лишь, что описанн
содержания в поч

это связано с нару

К указаниям на появление в моче белка нужно относиться с осторожностью, так как у крыс и в норме содержится в моче небольшое количество белка (Л. Черкес, 1937).

Печень, как было сказано, более чувствительна к холиновой недостаточности, чем почки. В то время как развитие патологического процесса в почках может быть предотвращено добавлением к диете крыс 1—2 мг холина в сутки, для предотвращения нарушений функций печени необходимо добавлять в сутки по 4—6 мг холина.

Исследования показали, что для того, чтобы предупредить развитие «геморрагической дегенерации» почек у 50% общего числа подопытных животных, необходимо наличие в диете 0,04% хлористого холина; для того же, чтобы предохранить от заболевания всех животных, необходимо, чтобы холин составлял 0,075% диеты. У самок изменения со стороны почек развиваются медленнее и выражены гораздо мягче, чем у самцов. Возможно, что большая резистентность самок и их меньшая потребность в холине связана с тем, что эстрон обладает липотропными свойствами; впрочем, эти свойства выражены у него не очень сильно. Эстрон, помещенный в капсулу из рассасывающегося вещества и имплантированный затем в селезенку кастрированных самок, явно смягчает течение алиментарного цирроза печени.

Макроскопически пораженные почки увеличены, полнокровны и имеют крапчатую поверхность. Картина патологического процесса складывается из явлений гиперемии сосудов и дегенеративных изменений в канальцах.

Микроскопически в остром периоде изменения выражаются в гиперемии капилляров периферической части коры и сосудов капсулы; иногда гиперемия захватывает также клубочки. Эти сосудистые явления придают почке красноватый цвет, давший основание для термина «геморрагическая дегенерация». Собственно геморрагии наблюдаются нечасто. Если же они и обнаруживаются, то только в капсуле и по периферии коркового слоя вследствие разрыва сосудов капсулы. Кровь, обнаруживаемая вне коркового слоя, того же происхождения. В канальцах и в наружных зонах мозговой части отмечаются явления некроза, выраженные в различной степени; в канальцах обеих зон находятся в изобилии гиалиновые цилиндры (рис. 6). В особенно тяжелых случаях имеет место отложение извести в дегенерированных канальцах, расположенных на периферии (Гиэрги и Гольдблатт, 1940, и др.).

В настоящее время еще не выяснено, каким образом холиновая недостаточность приводит к изменениям в почках; неизвестен биохимический генез этих изменений. Установлено лишь, что описанным нарушениям предшествует уменьшение содержания в почках фосфолипидов; вероятно, уменьшение это связано с нарушением образования фосфолипидов печенью.

Имеются также указания на уменьшение активности липазы в ткани канальцев и на снижение активности щелочной фосфатазы в почечной ткани крыс после развития некрозов.

Во всяком случае несомненно, что способность предупреждать «геморрагическую дегенерацию» почек связана с функцией цельной молекулы холина, а не с его метильной группой. В пользу этого говорят опыты, показывающие, что таким же действием, как и холин, обладают арсенохолин и фосфохолин, т. е. аналоги хлористого холина, в которых азот замещен элементами соответствующей валентности (мышьяк, фосфор). Оба они цельной молекулой входят в состав лецитина, обладают липотропными свойствами, но в то же время неспособны служить донаторами активных метильных групп. Наконец, липотропным действием обладает также триэтилхолин — гомолог, в котором метильные группы вообще замещены этиловыми.

Между всеми этими находками и характером изменений в почках очень трудно, однако, установить причинную зависимость.

По вопросу о том, какие изменения следует считать первичными, мнения исследователей расходятся. Одни авторы считают, что первичны сосудистые расстройства, возникающие в виде венозного застоя в поверхностных зонах коркового слоя, и что только вслед за ними развиваются дегенеративные изменения эпителия канальцев коркового слоя. Декапсуляция почки может предотвратить нарастание изменений, а атропин дает выраженный терапевтический эффект (Дессау и Олесон). Другие исследователи полагают, что первичными являются изменения со стороны канальцев. Хартрофт и Бест (1947, 1949) обнаруживали жировые капли в клетках проксимальной части извитых канальцев коркового слоя еще до того, как развивались гиперемия, некрозы и геморрагии (на 2—5-й день опыта). Вместе с появлением капелек жира отмечается также распространенное набухание клеток эпителия по всему ходу нефрона, вследствие чего сдавливается соответствующий участок капиллярной сети. В результате такой блокады кровоснабжения возникает ишемия и последующий некроз канальцев. Сосуды капсулы и поверхностных участков коры расширяются, вследствие чего развиваются геморрагии как путем диапедеза, так и вследствие мелких разрывов. Набухание паренхимы и ее некроз вместе с изменениями капиллярной сети и указанными геморрагиями обуславливают описанную выше макроскопическую картину почек.

Пока еще трудно полностью присоединиться к одной из изложенных точек зрения на характер первичных изменений в почках. Более правильной представляется вторая точка зрения, поскольку вытекающие из нее выводы относительно отдаленных последствий холиновой недостаточности полностью подтверждены экспериментом.

Если о
развивают
удалось ус
и у взросл
Если ка
минает си
картину,
вае как н
чек при эк
части напо
у человека
сходство м
недостаточ
века не го
более нужн
по-разному
мер, при
остаются б
Остаточ
ния измене
стью, иссле
ном излече
ми достигае
было обнару
ных (крыс)
диете с мал
ствии обнару
периода хол
вание на но
вия эти выр
шой гиперем
их расшире
ко наиболее
казавшие, т
недостаточн
и гипертроф
ного давлени
точности ока
Если же
5—6 дней ис
3—4 месяца
ком полноце
ружить знач
мечается вы
и изменения
1949). Изме
ниях в кана
ного коллоид

Если опыт проводится на очень молодых животных, обычно развиваются изменения в почках, однако Гиэрги (1944a) удалось установить возможность развития подобных изменений и у взрослых крыс.

Если картина изменений почек у молодых животных напоминает симметрический кортикальный некроз у человека, то картину, наблюдаемую у взрослых животных, Гиэрги описывает как некротический нефроз. Микроскопически картина почек при экспериментальной холиновой недостаточности отчасти напоминает описанное Беллом заболевание канальцев у человека неизвестной этиологии. Само собой понятно, что сходство микроскопической картины почек при холиновой недостаточности с некоторыми картинами заболеваний человека не говорит еще об идентичности их этиологии. Это тем более нужно иметь в виду, что животные различных видов по-разному реагируют на недостаток холина. У щенков, например, при холиновой недостаточности почки, видимо, часто остаются без изменений.

Остаточные явления. Гипертензия. На первом этапе изучения изменений в почках, вызванных холиновой недостаточностью, исследователи единодушно считали, что и при спонтанном излечении почек, и при лечении липотропными факторами достигается стабильное благополучие. Вскоре, однако, было обнаружено, что для многих экспериментальных животных (крыс) достаточно было десятидневного пребывания на диете с малым содержанием холина, чтобы в почках впоследствии обнаружились серьезные изменения, если даже после периода холиновой недостаточности следовало годичное пребывание на нормальном пищевом режиме. Отдаленные последствия эти выражались в изменении размеров клубочков, небольшой гиперемии, зернистом перерождении эпителия канальцев, их расширении и истончении стенок (Гриффитс, 1944). Однако наиболее существенными следует считать наблюдения, показавшие, что к числу отдаленных последствий холиновой недостаточности относится повышение кровяного давления и гипертрофия сердца. Попытки обнаружить изменения кровяного давления при длительно протекающей холиновой недостаточности оканчивались неудачей.

Если же из пищи молодых животных (крысы) в течение 5—6 дней исключить холин и затем ввести его вновь, то через 3—4 месяца, чаще же через 6—7 месяцев пребывания на таком полноценном режиме, у выживших животных можно обнаружить значительные изменения в почках. Наряду с этим, отмечается высокое кровяное давление; гипертрофия сердца и изменения в кровеносных сосудах (Хартрофт и Бест, 1947, 1949). Изменения в почках выражаются в деструктивных явлениях в канальцах, их растяжении, наличии в них эозинофильного коллоидного вещества, а также поражении клубочков.

В тяжелых случаях дело доходит до запустевания капиллярной сети и уменьшения числа клубочков; в оставшихся клубочках резко уплотнена наружная стенка капсулы, а в ряде случаев гиалинизирована капиллярная сеть. Иногда, в особенно тяжелых случаях, в гиалинизированных клубочках обнаруживаются незначительные отложения холестерина. Вес сердца нарастает, увеличиваясь иногда вдвое. У значительного числа оставшихся в живых животных кровяное давление повышается и может доходить до 195 мм (в норме около 118 мм). Характер нарушений стенок сосудов варьирует от начальных стадий пролиферации клеток в средней и наружной оболочках артерии при незначительном поражении почек и небольшом повышении давления до гиалинизации интимы и некрозов в ней при тяжелых формах поражения почек и высоком давлении. Явлений атероматоза не наблюдалось. Остаточный азот крови значительно повышен.

Авторы, описавшие указанный синдром, считают, что отсутствие всей этой картины в случаях, когда животные в течение всего опыта продолжают оставаться в условиях холиновой недостаточности, связано с возникающими нарушениями роста. В тех же случаях, когда после короткого, но достаточного для развития почечных нарушений срока холиновой недостаточности молодое животное начинает получать холин либо пищевые источники активных метильных групп, рост животных восстанавливается, а вместе с ним возникают какие-то невыясненные условия, ведущие к патологическому синдрому с гипертензией. Интенсивность поражения почек и явлений гипертензии варьирует в отдельных сериях опытов. Смертность подопытных животных доходит до 80%. У части выживших крыс остаточных явлений в почках не наблюдается; в этих случаях не отмечается и повышенного давления. Хартрофт и Бест считают, что при описанном синдроме первично поражаются канальцы, клубочки же вовлекаются в патологический процесс вторично и что подъем кровяного давления начинается после того, как облитерируется достаточное количество клубочков.

Учитывая наличие изменений в почках, наличие характерных изменений со стороны сердечной мышцы и сосудов (артериолы), повышение остаточного азота в крови, высокое кровяное давление и кровоизлияния в глазу, о которых речь будет впереди, нужно считать, что холиновая недостаточность может привести к своеобразной форме экспериментальной гипертензии почечного происхождения. Следует отметить, что за несколько лет до появления указанных работ Калдер, резко ограничивая количество вводимых в диету крыс витаминов группы В, также наблюдал изменения со стороны почек, очень напоминающие описанные выше. Вместе с этими изменениями в почках нарастало также кровяное давление. Весьма вероятно, что и в

этих опытах, т
минов группы
ны своим прои
Пока трудно
все эти факты
руя полученные
нениях в почк
с изменениями
нии у человека
морфологическ
для каких-либ
ности экспери
наблюдается в
необходимости
вать приведенн

Большого в
подтвердив воз
тензии путем
на, вместе с то
на течение гип
(Хандлер и Бе
существующей
солей, то кров
нормы. Если з
или белка, кро
правда, столь

Так как ис
влечет за собс
цита (стр. 10
изменений в по
при апротеиноз
наблюдения, п
среди населени
щевых режима
количество за
низким содержа

Описанные
к более общем
нарушения пи
если они были
в более поздне
логических про
виваться, несм
шевой режим
Отсюда возни
ческих меропр
наряду с раци
исцеления

этих опытах, где в пище уменьшалось содержание всех витаминов группы В, поражение почек и гипертензия были обязаны своим происхождением именно недостатку холина.

Пока трудно говорить о том, в каком виде и в какой мере все эти факты найдут отражение в клинике. Калдер, анализируя полученные им в опытах данные о микроскопических изменениях в почках, обращает внимание на большое сходство их с изменениями, имеющими место при эссенциальной гипертонии у человека. Само собой понятно, что сама только близость морфологических изменений не может еще служить основанием для каких-либо определенных выводов в отношении идентичности экспериментально вызванного процесса с тем, который наблюдается в клинике. Однако описанные факты говорят о необходимости при дальнейшем изучении гипертонии учитывать приведенные результаты экспериментов.

Большого внимания заслуживают исследования, которые, подтвердив возможность получения экспериментальной гипертонии путем кратковременного лишения молодых крыс холина, вместе с тем выявили и характер влияния, оказываемого на течение гипертонии содержанием в пище белков и солей (Хандлер и Бернгейм). Если в диете животных с длительно существующей гипертонией уменьшить содержание белка или солей, то кровяное давление у них падает и может дойти до нормы. Если затем вновь увеличить содержание в диете солей или белка, кровяное давление вновь повышается, не достигая, правда, столь высоких цифр, как прежде.

Так как исключение из пищи белка (или его уменьшение) влечет за собой возникновение эндогенного холинового дефицита (стр. 100), следует напомнить о случаях серьезных изменений в почках, наблюдавшихся нами (Л. Черкес, 1937а) при апотеинозе. В связи с этим обращают на себя внимание наблюдения, показавшие, что распределение заболеваний почек среди населения Индии соответствует содержанию белка в пищевых режимах жителей различных районов и что наибольшее количество заболеваний наблюдается в районах с наиболее низким содержанием белка в пище населения (Мак Кей).

Описанные экспериментальные данные приводят также к более общему выводу. Они говорят о том, что определенные нарушения питания, имевшие место в раннем возрасте, даже если они были очень кратковременными, могут все же иногда в более позднем возрасте послужить причиной серьезных патологических процессов. Эти патологические процессы могут развиваться, несмотря на то, что в течение дальнейшей жизни пищевой режим экспериментальных животных был нормальным. Отсюда возникает необходимость изучения таких терапевтических мероприятий, которые бы в подобных случаях могли, наряду с рациональным пищевым режимом, обеспечить полное исцеление организма.

Изложенный экспериментальный материал вместе с тем должен побудить при изучении генеза гипертонии у человека более тщательно учитывать возможную роль алиментарного фактора.

Холиновая недостаточность и печеночно-почечный синдром. Постоянное сочетание поражений печени с поражением почек при холиновой недостаточности дало основание некоторым авторам считать, что этот комбинированный патологический синдром соответствует печеночно-почечному синдрому человека (Гиэрги, 1944а).

Клиницисты давно обратили внимание на особо выраженную склонность к такому совместному течению патологических процессов, развивающихся в печени или в почках. Причины развития этого синдрома многообразны: он может вызываться инфекциями, токсикозами эндогенными и медикаментозными, может развиваться после операций на печени либо на органах мочеотделения и т. д. Различают случаи печеночно-почечного синдрома, когда почка вторично вовлекается в патологический процесс при первичном заболевании печени, и почечно-печеночный синдром, когда имеют место обратные отношения (И. Руфанов, А. Пытель, А. Франкфурт). Нужно согласиться с мнением А. Мясникова, отрицающего существование особого заболевания, описываемого французскими клиницистами как гепатонефрит. Тем не менее несомненно, что организм человека на разнообразные вредно действующие экзогенные и эндогенные агенты не столь редко отвечает именно одновременным изменением печени и почек. Такая точка зрения на гепатонефрит как на форму реакции организма поддерживается, например, А. Михневым из клиники Н. Стражеско. На возможность поражения почек при желтухе указывал С. П. Боткин. Изменения функции почек наблюдал Н. Бурденко у собак с выключенной печенью либо с экковской фистулой; он отмечал в этих случаях явления перерождения в эпителии почечных канальцев. Здесь по существу имел место печеночно-почечный синдром, воспроизведенный впоследствии А. Пытелем путем повреждения печеночной паренхимы, за которым последовали изменения почек.

Имеются основания полагать, что в тех случаях, когда патологический процесс в почках развивается вторично, как следствие первично возникших изменений в печени, комплексность этого процесса связана с особенностями сосудистых связей между обоими органами. Между портальной системой и почкой существует филогенетическая связь, выражающаяся в том, что последняя у немлекопитающих позвоночных имеет, подобно печени, двойную венозную систему: собственную и воротную. Портальные системы почек и печени у этих видов животных связаны между собой. Портальное кровообращение в почках распространяется только на область извитых канальцев. Эта система существует и у млекопитающих, но лишь в эмбриональном периоде; в дальнейшем она атрофируется. Имеются, однако, указания на известную степень сохранности портальных почечных путей и у взрослых. Существующая у млекопитающих, в том числе

и у человека, сеть субкапсулярных венозных синусов, располагающихся в корковом слое и не сопровождающихся артериями (так называемыми vv. stellatae), является остатком портальной системы почки. У некоторых млекопитающих сохраняются связи между этой рудиментарной системой и воротной веной печени, и, что всего интереснее, эти остатки связей в патологических условиях могут стать функционально действенными и могут даже быть обнаружены. Так, например, Якобсон описал случай атрофического цирроза печени, закончившегося уремической комой, где на секции были обнаружены анастомозы между левой почечной веной и стволом воротной вены при явлениях интерстициального нефрита. Подобные же факты были описаны и ранее некоторыми патологоанатомами.

Указанные анатомические связи дали основание полагать, что изменения в почках, наступающие вслед за повреждениями печени, связаны с тем, что на почки оказывают непосредственное влияние определенные вещества, поступающие в них с кровью прямо через коллатеральную сосудистую сеть и vv. stellatae.

Рассматривая вопрос о том, в какой мере изменения, наблюдаемые при одновременном поражении печени и почек при холиновой недостаточности, позволяют причислять этот синдром к описываемому в клинике печечно-почечному синдрому, нужно помнить, что пока нет оснований трактовать патологический процесс, развивающийся в почках при холиновой недостаточности, как вторичный, генетически связанный с изменениями в печени. Впрочем, и в данном случае изменение содержания фосфатидов в почках при холиновой недостаточности, вероятнее всего, представляет собой вторичное явление, вызванное первичными нарушениями обмена фосфолипидов в печени. Выше уже указывалось, что изменения фосфатидов в почках предшествуют морфологическим изменениям в них.

Поскольку подавляющее большинство клиницистов рассматривает синдром сочетанного поражения печени и почек лишь как определенную форму реакции на различные вредности, предложение некоторых авторов причислить к печечно-почечному синдрому картину, наблюдаемую при холиновой недостаточности, не может встретить особых возражений.

В связи с рассматриваемой проблемой возникает вопрос: существуют ли в патологии человека печечно-почечные синдромы алиментарного происхождения? Клиника в настоящее время не располагает конкретными данными о наличии таких синдромов; тем не менее описаны отдельные факты, не исключающие все же положительного ответа на поставленный вопрос. Например, в Индии, в стране, где широко распространены патологические процессы алиментарного происхождения, у недоношенных детей очень часто обнаруживается сочетание жировой печени с геморрагиями в почках (Эльвегем). Обращает на себя внимание, что в этих случаях, как и в эксперименте, речь идет о самом раннем периоде жизни.

НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИЙ ДРУГИХ ОРГАНОВ И СИСТЕМ

Нервная система. Первые этапы изучения холина были тесно связаны с разработкой вопроса о содержании его в нервной ткани. Изучение роли холина рассматривалось тогда исследователями как один из основных путей к раскрытию химизма нервной деятельности.

Было выяснено, что холин содержится во всех органах и тканях, но что им особенно богаты мозг и печень. В головном мозгу (изучен мозг свиньи) содержится 18,2 мг холина в 1 г сухого вещества, в спинном мозгу — 13,67 мг. В печени свиньи содержится 18,5 мг холина в 1 г сухого вещества, а в печени вола — 22,72 мг (Энгель, 1943). Если, однако, роль холина в осуществлении определенных функций печени изучена достаточно подробно, то наши знания о роли холина в физиологии нервных процессов ограничиваются главным образом данными, относящимися к ацетилхолину.

Наличие значительных количеств холина, которые в форме фосфатидов содержатся в нервных тканях и особенно в головном мозгу, объясняется, конечно, не только его участием в образовании ацетилхолина. Однако значение для физиологии нервной системы как самих фосфатидов, так и холина остается недостаточно выясненным.

Проведены были опыты, имевшие целью выяснить влияние, оказываемое как лецитином, так и холином на условнорефлекторную деятельность животных. Установлено, что введение лецитина через рот изменяет условнорефлекторную деятельность в зависимости от дозы и типа нервной деятельности. По данным, полученным А. Макарычевым и М. Сергеевой, введение собакам (весом 20 кг) через рот малых доз (0,2 г) лецитина в течение 6—12 дней сначала понижает возбудимость коры мозга, а затем значительно увеличивает ее. На собак с уравновешенной нервной системой эта доза не действует. Средние дозы (0,5 г) у собак с преобладанием процессов возбуждения повышают возбудимость коры мозга, у собак с уравновешенной нервной системой фаза возбуждения предшествует фазе торможения. У собак со слабой нервной системой средняя доза приводит к длительному торможению. Большие дозы лецитина (5 г) вызывают угнетение условнорефлекторной деятельности, причем особенно резко выражено угнетение у собак слабого типа.

Холин в количествах, соответствующих средней дозе лецитина, оказывает выраженное тормозящее действие на условнорефлекторную деятельность животных.

Была также сделана попытка выяснить характер влияния,

оказываемого холином, на состояние двигательной хронаксии при эндогенно возникшей холиновой недостаточности.

В нашей лаборатории было установлено, что по мере нарастания у экспериментальных животных явлений апротеиноза у них развиваются характерные изменения двигательной хронаксии (А. Динерман и Г. Семенова, 1950). Так как белковая недостаточность приводит к эндогенно возникающей холиновой недостаточности (стр. 97), были проведены опыты с включением в безбелковый режим подопытных крыс холина. Добавлявшиеся дозы солянокислого холина были достаточны не только для того, чтобы предотвратить жировую инфильтрацию печени, возникающую при апротеинозе, но могли также ликвидировать уже развившееся ожирение ее. Тем не менее на изменения хронаксии включенный в безбелковую диету холин не оказывал влияния (А. Динерман и Г. Семенова, 1951). Поэтому можно считать, что обнаруживаемые при апротеинозе изменения хронаксии не связаны с эндогенно возникающей холиновой недостаточностью. Интересно, однако, что при недостатке в пище холина Лекок обнаружил у экспериментальных животных нарушения нервно-мышечной возбудимости.

Обращает на себя внимание, что ни исключение из пищи белка (Г. Черкес), ни исключение из пищи холина не отражалось на количестве липидов в мозгу. Прежние данные о нарушении содержания липидов в мозгу при белковом голодании связаны, вероятно, с тем, что авторы, исключавшие из экспериментальной диеты белок, не зная о существовании витаминов, не включали их в пищевой режим.

Наконец, при изучении вопроса о влиянии, оказываемом холиновой недостаточностью на активность «ацетилхолиновой реакции», были получены неопределенные результаты (стр. 134).

Нет, конечно, никаких сомнений в том, что, подобно обмену других пищевых факторов, обмен холина тоже находится под постоянным регулирующим влиянием центральной нервной системы. Однако прямых исследований, посвященных этому вопросу, нет. Имеются опыты, говорящие о том, что перерезка спинного мозга на уровне I—VII грудных позвонков тормозит накопление жира в печени при голодании (Вертхеймер). Все же без специальных экспериментов переносить эти данные на явления жировой инфильтрации печени при холиновой недостаточности нельзя, так как механизм накопления жира в последнем случае стличен от механизма накопления его при голодании (стр. 94).

Поскольку в синдроме экспериментальной холиновой (и белковой) недостаточности наиболее существенная роль принадлежит поражению печени с явлениями цирроза и некроза, возникает вопрос о возможности развития вторичных изменений при этих формах алиментарной недостаточности и в головном мозгу. У человека при острой дистрофии печени имеют место характерные поражения в головном мозгу; подобного рода измене-

ния являются основными при гепато-лентикулярной дегенерации (болезнь Вильсона). В отношении этого заболевания Коновалов привел хорошо обоснованный материал, доказывающий, что ■ основе заболевания лежит первичное поражение печени с последующим поражением мозга. При хронических заболеваниях печени, особенно при циррозе, возникает особая склонность к развитию изменений ■ головном мозгу, находящая выражение ■ гепатоцеребральном синдроме, отличающемся от гепато-лентикулярного. Можно предполагать, что и при хронической холиновой недостаточности с циррозом возникают изменения в головном мозгу. Пока, однако, исследования в этом направлении не производились.

Учитывая многообразие органов и систем, вовлекаемых ■ патологический процесс при холиновой недостаточности, вряд ли можно сомневаться ■ том, что один из наиболее эффективных путей изучения механизмов развития этих расстройств состоит в раскрытии связей между обменом холина ■ корой головного мозга. К. Быков подчеркивает, что именно «импульсы, идущие с коры мозга, одновременно охватывают своим воздействием целый ряд систем организма». С этой точки зрения, заслуживает внимания тот факт, что при лишении животных холина у них, наряду с кровоизлияниями в другие органы, появляются также кровоизлияния в коре мозга и мозжечке.

Зобная железа. Преждевременная атрофия зобной железы является одним из самых постоянных проявлений холиновой недостаточности у молодых животных. Это в одинаковой мере относится к крысам и щенкам. Величина железы резко уменьшается. В основном эта инволюция связана с уменьшением числа находящихся в ее ткани лимфоцитов. Лимфоциты разрушаются и, повидимому, также мигрируют; ввиду этого более четко начинает выступать структура самой стромы. Вероятно, уменьшается также интенсивность образования клеток, так как полностью отсутствуют центры размножения. Истончение касается в основном коркового слоя железы, причем дело может дойти до полного его исчезновения. В лимфоцитах отмечаются дегенеративные явления, сопровождающиеся пикнозом ядра. Особенно резко выражены изменения в эпителиальных клетках. В клетках гассалевых телец протоплазма часто вакуолизована, а ядра увеличены и обнаруживают явления пикноза. Изменения в тельцах достигают стадии некроза. Выздоровление животных, наступившее спонтанно или после дачи холина, сопровождается регенерацией зобной железы.

Остается невыясненным, зависят ли непосредственно эти изменения зобной железы от холиновой недостаточности. Нужно, однако, иметь в виду, что еще в самых ранних исследованиях, посвященных проблеме витаминов, авторы при исключении из пищи всех известных витаминов группы В обнаруживали атрофию зобной железы у голубей и млекопитающих. Некоторые авторы даже считали, что зобная железа обнаруживает при смешанном В-авитаминозе наибольшую степень атрофии по сравнению с другими органами, и связы-

вали остановку роста при этой форме авитаминоза именно с атрофией зобной железы. Изменения зобной железы, наблюдаемые при холиновой недостаточности, заставляют предположить, что именно эта недостаточность является причиной тех изменений в зобной железе, которые отмечались раньше при исключении из пищи всей группы витаминов В. Для ответа на этот вопрос необходимы дальнейшие исследования.

Патологические изменения различных органов. При микроскопическом исследовании мозга, сердца, легких, селезенки, надпочечников, яичника, желудка, поджелудочной железы, кишечника, яичек, яичника и глаз у лишенных холина щенков не обнаружено каких-либо видимых изменений. У крыс были отмечены дегенеративные изменения в ацинозных клетках поджелудочной железы. В коре головного мозга и в мозжечке обнаруживались, как уже указывалось, кровоизлияния; последние наблюдались и в глазу (см. ниже).

Часто выявлялись также изменения в легких. Уже в ранних стадиях развития холиновой недостаточности в легких крыс можно было наблюдать гиперемии и геморрагии. В более поздних стадиях обнаруживались явления отека легких и гидроторакс. Если же удавалось в условиях холиновой недостаточности сохранить жизнь животных на протяжении нескольких месяцев (от 6 до 12), то в легких часто отмечались бронхоэктазии, кистозные расширения бронхов, множественные абсцессы, гнойный бронхит, нередко заканчивающийся бронхопневмонией (Лелич и др.). В желудке часто наблюдались папилломы.

Кровоизлияния. В ряде случаев холиновой недостаточности кровоизлияния не ограничиваются только почками; их можно обнаружить и в глазу. Если усилить тяжесть проявлений «метильной недостаточности», используя в качестве белка экспериментальной диеты арахин, поскольку он содержит крайне незначительное количество метионина, то при этих условиях не выживает ни одно животное, а кровоизлияния можно обнаружить не только в почках и в глазном яблоке, но и в сердечной мышце, в легких и надпочечниках. Представляет интерес наблюдение, что инозит, который обычно способствует более полному удалению жира из печени, чем это удается достигнуть добавлением одного холина, заметно отягощает нарушения со стороны почек, причем в таких случаях постоянно наблюдаются кровоизлияния в легких, брюшине и сердечной сумке.

У очень молодых животных один только недостаток холина (а не полное отсутствие его в пище) часто приводит к кровоизлияниям в глазу. Они часто отмечаются в цилиарном теле уже на 9—11-й день опыта и служат источником тех экстравазатов, которые обнаруживаются в стеклянном теле, под линзой и т. д. Сетчатка и сосудистая оболочка свободны от кровоизлияний. Экстравазаты могут быть обнаружены еще через 1—

2 месяца после кровоизлияний (Брюкнер и Фиоллиен). Почему кровоизлияния локализуются именно в цилиарном теле, не выяснено.

Если животные погибают при явлениях острого кровоизлияния в глазу, то одновременные кровоизлияния находят большей частью только в почках, а не в других органах. Тесная связь внутриглазных кровоизлияний с нарушениями функций почек подтверждается опытами, в которых такие кровоизлияния обнаруживались после двусторонней нефрэктомии. Механизм кровоизлияний в самих почках, как было указано, связан с сосудистыми расстройствами, и кровоизлияния могут быть превращены декапсуляцией либо введением атропина (стр. 74). Имеют ли место подобного же рода соотношения и в глазу, неизвестно. Некоторые авторы считают, что внутриглазные кровоизлияния при холиновой недостаточности почечного происхождения, поскольку им всегда сопутствуют изменения в почках и высокое содержание в крови остаточного азота. Следует напомнить, что остаточными явлениями нарушений почек при холиновой недостаточности служат гипертензия, гипертрофия сердца и характерные изменения сосудов; явления же со стороны глаз дополняют синдром почечной гипертензии, возникающей в результате экспериментально вызванной холиновой недостаточности.

Расстройства роста. Лактация. Высокая чувствительность к холиновой недостаточности, обнаруживаемая в раннем возрасте, особенно отчетливо проявляется в опытах с потомством, еще получающим материнское молоко либо только что отлученным.

Если исключить холин из пищи кормящей матери, рост молодых крысят останавливается к 13-му дню; вслед за этим у них развиваются параличи и наступает смерть. Введение заболевшим крысятам по 15 мг холина в день излечивает их и рост восстанавливается. Те же 15 мг холина, введенные кормящей матери, не дают эффекта. Однако, если крысенок получит по 5 мг холина, а мать будет получать по 10 мг, этим также обеспечивается излечение. Видимо, концентрация холина, поступающего с молоком матери и достаточная для предупреждения заболевания, оказывается недостаточной для терапевтических целей. Конечно, не весь холин, поступивший в организм матери, переходит в молоко.

Исследования показывают, что для обеспечения нормального развития молодого поколения достаточно ежедневного наличия в диете кормящих крыс около 15 мг хлористого холина (Шур).

Шур, а вслед за ним и другие авторы считают, что холиновая недостаточность нарушает процесс лактации и что это нарушение сказывается на потомстве. Однако прямых данных в пользу такого предположения нет. Несомненно лишь, что

речь идет о последствиях недостатка холина в молоке, возникающего вследствие недостаточного содержания его в пище матери. В пользу этого говорит то, что дача холина самим детенышам быстро излечивает их, причем параличи исчезают уже на следующий день. Нужно иметь при этом в виду, что у крысят, получающих материнское молоко, потребность в холине особенно велика, так как крысиное молоко содержит 32% жира (в коровьем молоке жира — 4%), богатство же диеты жиром повышает потребность организма в холине.

Шур показал также, что наличие холина в пище является необходимым для нормального роста и развития и после отлучения животных от груди. Как уже указывалось, недостаток холина в самом раннем возрасте часто вызывает изменения почек, которые могут иметь затем серьезные отдаленные последствия.

Перозис птиц. Влияние марганца на течение холиновой недостаточности. У птиц (цыплята, индюшата и др.) холиновая недостаточность приводит, наряду с другими нарушениями, к своеобразным изменениям со стороны костей, известным под названием перозиса. У молодых растущих животных происходит укорочение и уплотнение костей, главным образом костей голени и предплюсны. Часто картина осложняется растяжением и вывихом в коленном суставе, а также смещением ахиллова сухожилия. Состав золы костей и неорганический фосфор в крови остаются без изменений, — этим перозис отличается от рахита. У животных других видов подобных изменений костей не наблюдается. Различие некоторых проявлений холиновой недостаточности у птиц по сравнению с симптомами ее у млекопитающих вполне естественно хотя бы потому, что обмен метильных групп у этих двух типов животных протекает различно.

У цыплят и индюшат при холиновой недостаточности не наблюдается жировой инфильтрации печени, а метионин и бетаин лишь в очень ограниченной степени могут заменить холин в качестве фактора, предупреждающего перозис и обеспечивающего нормальный рост животных (стр. 35). Интересно, что для утят, у которых при недостатке холина может развиваться жировая инфильтрация печени, наличия в диете 18% казеина недостаточно для предотвращения развития ни этой инфильтрации, ни перозиса. Чтобы предотвратить развитие жировой инфильтрации и перозиса, в диету утят нужно, помимо 18% казеина, включить также холин.

Изучение вопроса о генезе перозиса позволило выявить физиологическое значение взаимоотношений между некоторыми компонентами пищи. Еще задолго до того, как выяснена была роль недостатка холина в развитии перозиса, было установлено, что этот патологический процесс может развиваться и при лишении птицы марганца. Было, однако, показано,

что достаточное введение в диету марганца само по себе не предохраняет от перозиса, если в ней не содержится также определенного количества холина; поэтому возникло предположение, что марганец увеличивает активность холина. Оказалось также, что различные виды птиц по-разному относятся к недостатку марганца. Однако эта связь между обменом марганца и холина выявляется не только на примере перозиса: было установлено, что марганец способен тормозить и развитие ожирения печени, вызываемое у крыс недостатком холина. При одной и той же дозе холина большее количество жира накапливается в печени при недостатке марганца, чем при достаточном его количестве. Это холинсберегающее действие марганца наиболее четко проявляется при очень малом содержании в диете холина (Амдур и др.). Механизмы, лежащие в основе этого физиологического синергизма действия холина и марганца, остаются неизвестными.

При изучении перозиса обнаружен еще один существенный факт.

Добавление к экспериментальной диете желатины, глицина либо креатина отягощает течение перозиса (Джукс, 1947). Джукс сделал попытку объяснить это наблюдение, исходя из того, что нормально функционирующая мышца способствует развитию свойственных перозису костных изменений, в то время как возникающие в ней дистрофические изменения тормозят проявление этих костных изменений.

Предохранительное действие креатина и глицина автор объясняет тем, что креатин предотвращает развитие дистрофии мышц, глицин является источником образования креатина (через гликоциамин); желатина же является хорошим источником глицина. Однако автор не приводит достаточно достоверных фактов, которые могли бы подтвердить высказанный им взгляд, что креатин способен предотвращать дистрофию мышц. Нет также оснований считать, что дальнейшая судьба введенных в организм избыточных количеств глицина связана именно с последующим метилированием гликоциамин и образованием креатина.

Нужно иметь в виду, что включение в диету молодых крыс желатины либо глицина тормозит их рост, причем в основе этого явления лежит нарушение взаимоотношений между отдельными аминокислотами с последующим нарушением образования никотиновой кислоты. Включение в диету никотиновой кислоты предотвращает развитие этого «токсикоза». А. Горяченкова (1951) в лаборатории А. Браунштейна сделала попытку вскрыть механизм этого эндогенно образующегося дефицита никотиновой кислоты. В опытах *in vitro* она показала, что некоторые заменимые аминокислоты, в том числе те, которыми богата желатина, тормозят процесс образования никотиновой кислоты из триптофана, подавляя действие кинуренина-

зы. С точки зрения описанных фактов, особенно интересно, что картина перозиса может возникнуть у молодых индеек (особенно чувствительных к действию факторов, вызывающих перозис) и от недостатка в пище никотиновой кислоты.

Пока, к сожалению, не удалось установить внутренней связи между фактами, касающимися развития перозиса, и теми, о которых говорилось выше. Если такая внутренняя связь будет установлена, это, несомненно откроет еще одну существенную страницу в изучении биохимических процессов.

Холин и развитие опухолей. *Папилломы желудка.* Ряд наблюдений говорит о том, что наличие в пище холина является одним из условий, обеспечивающих нормальное развитие эпителия желудка.

Если крыс кормить белой мукой, то у них на слизистой желудка часто появляются папилломатозные разрастания эпителия. Эти изменения связывались с отсутствием в белой муке какого-то необходимого пищевого фактора. Действительно, оказалось, что развитие папиллом может быть предотвращено, если к белой муке добавить холин, рибофлавин, никотиновую кислоту и пиридоксин. Добавление одного только холина либо одного рибофлавина усиливает папилломатоз. Таким образом, условием для нормальной функции эпителия является не наличие того или иного из указанных витаминов группы В, а определенное взаимоотношение между ними. Путь, по которому нарушение взаимоотношений между определенными витаминами в пище приводит к нарушениям функций эпителия желудка, остается невыясненным. Решающую роль, повидимому, играют нарушения соотношений между холином и пиридоксином (Шарплесс и Сабо).

Участие холина в обеспечении нормальных функций желудочного эпителия приобретает особенное значение в свете некоторых фактов, говорящих об увеличивающейся склонности организма к развитию опухолей при недостатке холина.

Злокачественные опухоли. Среди многочисленных исследований, посвященных выявлению алиментарных факторов, отсутствие либо наличие которых может повлиять на возникновение и развитие злокачественных опухолей, обращают на себя внимание данные, касающиеся возможной роли белка, холина, рибофлавина, фолиевой кислоты и биотина. Наблюдения, относящиеся к генезу некоторых поражений печени у человека, речь о которых была выше (стр. 64 и сл.), указывают на возможную роль белковой недостаточности в возникновении определенного вида злокачественных новообразований. Когда же речь идет об опухолях экспериментальных, трудно пока выявить определенную закономерность, которой можно было бы охарактеризовать влияние, оказываемое на опухолевый рост количеством и качеством белка пищи.

Противоречивость результатов исследований, посвященных этому вопросу, объясняется тем, что они проводились с различными количествами белка (и к тому же белками различного аминокислотного состава), что состав витаминов в экспериментальных диетах был неоднороден, и, наконец, тем, что опыты ставились с опухолями различного генеза (спонтанные, перерывные, вызванные канцерогенными веществами). Зависимость результатов подобного рода опытов от типа опухоли нашла отражение в исследованиях Танненбаума и Сильверстона. Они показали, что колебания количества белка в диете в пределах 9—45% не оказывают влияния на возникновение спонтанного рака груди у мышей, а также на рост опухолей, вызванных метилхолантеном и бензпиреном. В то же время содержание белка в пище мышей может оказать заметное влияние на развитие спонтанных гепатом.

Значение белкового компонента диеты находит также выражение в том, что рибофлавин способен тормозить действие некоторых канцерогенов лишь в тех случаях, когда, наряду с большими количествами холина, в пище содержится значительное количество казеина (Антопол и Унна).

Существенное значение имеют исследования, устанавливающие возможность влиять на возникновение и развитие некоторых опухолей изменением содержания в диете холина и рибофлавина, т. е. двух витаминов, обмен которых особенно тесно связан с обменом белка. Копланд и Сэмон, изучая картину хронической холиновой недостаточности у молодых крыс, обнаружили, что в тех случаях, когда удается сохранить жизнь животных в течение 8 месяцев и более, у 58% подопытных крыс в различных органах обнаруживаются злокачественные опухоли. Холиновая и метиониновая недостаточность достигалась диетой, включавшей следующие вещества: мука из арахиса (30%) и казеин (6%) (оба подвергались экстракции алкоголем); сахар (40%), лярд (20%) и солевая смесь (4%). Кроме того, животные получали тиамин, рибофлавин, пиридоксин, пантотеновую кислоту, инозит, каротин, витамин D и витамин E. В печени у животных можно было обнаружить сначала жировую инфильтрацию, затем появление и дальнейшее разрастание соединительной ткани, приводящее, в конце концов, к ярко выраженному циррозу. Из 88 подопытных животных 50 жило более 8 месяцев. В период от 8 до 16 месяцев были отмечены следующие проявления злокачественного роста: аденокарцинома печени была обнаружена у 30% животных, гепатома — у 10%, рак легких — у 38%, подкожная и перитонеальная гемангиэндотелиома — у 10% и ретроперитонеальная саркома — у 6% животных.

Всего опухоли одного и нескольких типов были обнаружены у 58% животных.

Результаты этих опытов нашли подтверждение в дальней-

ших исслед
склонность
у крыс и п
щем случ
вариантах
ской холин
на протяж
опухолей
поджелудо
ка). Разви
ленные фо
также мет
перимента
патологиче
линовой не
и у мышей
получены
чавших бе
лись опухо
Опухоли в
нома, гема
ромиксома
кома, фиб
фер, Копл
Дополн
0,3% соля
гических
Несмот
санными
ходимы да
что в опы
бель), у
всех режи
цирроз пе
ственного
ты описан
неясной с
и злокаче
тии рака
менее сле
дит к цир
особой ск
имеющей
зали, что
эксперим
ни. Речь
углеродо
В этих

ших исследованиях. Было показано, что ясно выраженная склонность к развитию спонтанных опухолей может возникнуть у крыс и при пищевых режимах иного состава, чем в предыдущем случае, если только пища лишена холина. При различных вариантах такого режима, обеспечивающих развитие хронической холиновой недостаточности. Энгель, Копланд и др. (1947) на протяжении 5—11 месяцев наблюдали появление у крыс опухолей в одном либо нескольких органах (легкие, печень, поджелудочная железа, мочевой пузырь, подкожная клетчатка). Развивался рак, саркома, ангиома, а также менее определенные формы пролиферации железистой ткани. Наблюдались также метастазы. Ни у одного контрольного животного, в экспериментальную диету которого включался холин, никаких патологических явлений не наблюдалось. При длительной холиновой недостаточности (231 и 463 дня) опухоли развивались и у мышей (Вильсон). Наконец, идентичные результаты были получены и в опытах на цыплятах. У 12 из 23 цыплят, получавших бедную холином, а затем бесхолиновую диету, развились опухоли (длительность опыта от 33 до 60 недель). Опухоли в основном были обнаружены в печени (аденокарцинома, гемангиэндотелиома, холангиома), реже — в почках (фибромиксома и нефрома) и в подкожной клетчатке (фибросаркома, фиброма). Констатированы были также метастазы (Шефер, Копланд и Сэмон, 1949).

Дополнительное включение в диету контрольных цыплят 0,3% солянокислого холина предохраняло от развития патологических изменений.

Несмотря на исключительный интерес, представляемый описанными опытами, для окончательных выводов все же необходимы дальнейшие исследования. Они тем более необходимы, что в опытах, проведенных другими авторами (Эрикссон и Геббель), у крыс, находившихся 19 месяцев на таком же пищевом режиме, как у Копланд и Сэмон, хотя и был обнаружен цирроз печени, но не отмечалось особой частоты злокачественного роста. Однако даже в том случае, если бы результаты описанных исследований подтвердились, оставалась бы неясной сущность связи между холиновой недостаточностью и злокачественным ростом. Если бы речь шла только о развитии рака печени, то вопрос о его генезе был бы относительно менее сложным, поскольку холиновая недостаточность приводит к циррозу печени. Данные патологии человека говорят об особой склонности к развитию первичного рака печени на фоне имеющегося цирроза (стр. 66), а опыты на животных показали, что в тех случаях, когда удается достигнуть развития экспериментального цирроза, очень часто развивается рак печени. Речь идет о циррозе печени, вызванном четыреххлористым углеродом, селеном либо кормлением гречихой (стр. 66). В этих случаях сказываются, повидимому, последствия тех ре-

генераторных процессов, которые обычно сопровождают цирроз. Развитие же рака легких у крыс более чем в $1/3$ случаев и наличие опухолей другого типа как у крыс, так и у цыплят свидетельствуют о более общем предрасполагающем значении недостатка холина. Обращает на себя внимание, что печень и легкие, т. е. те органы, в которых в основном развивались злокачественные опухоли, более всего страдают при хронической холиновой недостаточности. Если в печени развивается цирроз, то в легких уже на довольно ранних стадиях холиновой недостаточности, как отмечалось выше, появляется гиперемия, геморрагии и отек, а в случаях длительной недостаточности развиваются бронхоэктазии, гнойные бронхиты и абсцессы (стр. 83). Такое совпадение не является, вероятно, случайным.

Некоторые авторы рассматривают наблюдаемую при холиновой недостаточности анемию с нарастающим падением гемоглобина как проявление предракового состояния (Энгель, 1948). В связи с этим следует напомнить, что снижение количества гемоглобина характерно и для предракового состояния в случаях применения канцерогенных веществ (Тейлор и Поллак), а также для предракового периода у штаммов мышей, особенно подверженных раку, и не наблюдается у штаммов, резистентных к раку молочной железы (Стронг и Франс).

Наряду с приведенными, имеется ряд других исследований, подтверждающих способность холина оказывать влияние на развитие некоторых опухолей. Речь идет об экспериментальных опухолях, вызванных пероральным введением диметиламиноазобензола («желтая масляная»). С тех пор как было установлено, что введение этого вещества ведет к развитию рака печени у крыс, много работ было посвящено изучению возможности оказывать влияние на канцерогенный эффект различными пищевыми факторами. В этих исследованиях с определенным постоянством выявлялась именно способность холина оказывать такое влияние.

Холин, добавленный вместе с цистином к диете, содержащей диметиламиноазобензол, часто предотвращает развитие рака печени и заметно тормозит появление обычно возникающей атипической узелковой пролиферации желчных путей; наряду с этим, тормозится и развитие цирроза (Гиэрги, Поллинг и Гольдблатт). Эффект от добавления одного холина выражен в незначительной степени, а сам по себе цистин совершенно лишен указанных свойств. Имеются, однако, данные, говорящие о том, что характер эффекта от введения холина в значительной мере зависит от состава остальных компонентов диеты. Холин явно тормозит канцерогенное действие диметиламиноазобензола, когда диета обеспечена белком (казеином), цистином и рибофлавином, но он оказывается лишенным тормозящих свойств, когда экспериментальная диета содержит недостаточ-

ное количество этих пищевых факторов. Некоторые опыты дают даже основание считать, что при недостатке белка либо рибофлавина дача холина или цистина может усилить эффективность канцерогенного вещества. Как уже отмечено, рибофлавин оказывает предупредительное действие лишь в том случае, если в экспериментальной диете животных, получающих диметиламиноазобензол, наряду с большими количествами белка, содержатся значительные количества холина (Антопол и Унна).

На основании приведенных фактов можно предположить, что способность оказывать тормозящий эффект на рост опухолей связана не столько с содержанием в пище определенных компонентов, сколько с их сочетанным действием. Существенную роль при этом играет либо сам холин, либо вообще источники физиологически активных метильных групп. В связи со сказанным представляют интерес исследования, проведенные в нашей лаборатории. Они показали, что белковая недостаточность может повлечь за собой эндогенное развитие не только недостаточности холиновой, но и рибофлавиновой: белок как бы способствует удержанию в организме рибофлавина (стр. 67 и 97).

Эти опыты в известной мере вскрывают механизм значительной группы явлений, установленных экспериментальной онкологией.

Так, было показано, что диметиламиноазобензол — канцерогенное вещество, вызывающее злокачественный рост в печени, — способствует обеднению этого органа рибофлавином и что включение в диету значительных количеств белка либо меньших количеств белка, но с добавлением метионина способно предотвращать истощение имеющихся в печени запасов рибофлавина (Кенслер и др., 1940; Гриффиц и др.). Результаты приведенных исследований позволяют ближе подойти к объяснению того факта, что сам по себе казеин либо рибофлавин, будучи добавлены к рисовой диете, не оказывают тормозящего влияния на развитие опухоли, возникающей при введении диметиламиноазобензола. В то же время совместная дача казеина и рибофлавина оказывает явно выраженный тормозящий эффект (Кенслер и др., 1941). Эти данные совпадают с результатами опытов, показавших, что тормозящий эффект, не наступающий при введении одного холина либо одного цистина, может быть достигнут совместной дачей обоих веществ (Антопол и Унна). Результат от совместной их дачи как бы эквивалентен добавлению одного метионина, который в экспериментальной диете также способствует удержанию в печени рибофлавина, как и наличие достаточного количества белка.

При изучении механизмов описанных явлений должен привлечь внимание ряд фактов, касающихся судьбы холинксидазы при некоторых патологических состояниях. Опыты показали,

что в тех случаях, когда в печени крыс развивается опухоль, вызванная канцерогенным веществом, в ней резко уменьшается активность холиноксидазы (Кенслер и др., 1951). Учитывая роль этого фермента в процессах переметилирования (стр. 17), можно полагать, что снижение его активности уменьшает степень использования холина в качестве донатора метильных групп и ведет к развитию хотя бы частичной эндогенной холиновой недостаточности. Поскольку описанные выше опыты устанавливают, что при холиновой недостаточности появляется особая склонность к развитию опухолей, возникает вопрос о той роли, какую может играть уменьшение активности холин-оксидазы в происхождении опухолей, вызванных азокрасками. Интересно, что холиноксидазная активность печеночной ткани падает также при рибофлавиновой недостаточности, которая, как было указано, способствует развитию опухолей, вызываемых теми же азокрасками.

Из приведенного экспериментального материала еще трудно в настоящее время сделать какие-либо определенные выводы в отношении генеза и клиники опухолей человека. Тем не менее можно указать, что и в патологии человека мы встречаемся с фактами, весьма напоминающими наблюдаемые в эксперименте. Следует хотя бы напомнить о случаях первичного рака печени, происхождение которого тесно связано с алиментарным фактором и о котором речь была выше (см. главу шестую).

Описанные экспериментальные данные свидетельствуют о существовании связей, правда, не совсем ясного характера, между ростом злокачественных опухолей и обменом рибофлавина.

В связи с этим следует указать также на некоторые наблюдения, относящиеся к клинике человека. В моче 32 из 34 больных, страдающих злокачественными опухолями различной локализации, Я. Каган отметил полное отсутствие рибофлавина (в норме от 800 до 1250 μ г); в сыворотке крови рибофлавин также не был обнаружен у 15 из 16 больных раком (в норме в крови содержится около 0,5 μ г на 1 г). У 6 больных, у которых рибофлавин до операции в крови и в моче отсутствовал, он появился уже через 2—3 дня после операции, а через несколько дней количество его в моче не отличалось от нормы. Заметно уменьшенное количество рибофлавина в моче обнаружил также Б. Бондаренко у 9 больных со злокачественными опухолями.

Изложенные в этом разделе данные подтверждают мысль о том, что алиментарный фактор может играть существенную роль в генезе опухолевого роста.

АЛИМЕНТ

Связь о
Судьба хол
обмена дру
было показ
ляет собой
реакций, с
тильной гр

Своей м
генном обр
используют
тезе участв
лот. Все э
холина с о
дов и жирс
ния связыв
налина, ни

Химичес
шения меж
участие в
связями,
Однако м
и наши све
в модельн
существую
торов, мы
но во мно
их констат

Холино
холина на
Поскольку
холина и л
СН₃-радик
симптомы
дания. В п
инфильтра
иметь в в
наличии ж
нях не ум
шается и
ным синте
которого
организм

АЛИМЕНТАРНЫЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ТЕЧЕНИЕ ХОЛИНОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Связь обмена холина с обменом других пищевых факторов. Судьба холина в организме связана, конечно, с динамикой обмена других пищевых компонентов. В предыдущих главах было показано, что эндогенное образование холина представляет собой неотъемлемое звено общей системы биохимических реакций, связанных с обменом физиологически активной метильной группы.

Своей метильной группой холин принимает участие в эндогенном образовании метионина, а в биосинтезе самого холина используются метильные группы метионина. В последнем синтезе участвует этаноламин, происходящий также из аминокислот. Все эти биохимические процессы тесно связывают обмен холина с обменом белка и через последний с обменом углеводов и жиров. Мы видели также, как процессы переметилирования связывают обмен холина с образованием креатина, адреналина, никотиновой кислоты и т. д.

Химические и, наряду с ними, функциональные взаимоотношения между холином и другими веществами, принимающими участие в обмене, далеко не исчерпываются одними только связями, обусловленными процессами переметилирования. Однако механизмы этих связей изучены еще недостаточно, и наши сведения часто ограничиваются данными, полученными в модельных опытах. Поэтому при описании взаимоотношений, существующих между обменом холина и других пищевых факторов, мы часто не только лишены возможности их обобщать, но во многих случаях вынуждены ограничиваться одной лишь их констатацией.

Холиновая недостаточность и калорийность пищи. Влияние холина на жировую инфильтрацию печени при голодании. Поскольку полное голодание связано с лишением организма холина и других поступающих извне источников активных CH_3 -радикалов, возникает вопрос, могут ли быть выявлены симптомы холиновой недостаточности в общем синдроме голодания. В первую очередь это относится к проявлениям жировой инфильтрации печени. Рассматривая данный вопрос, нужно иметь в виду, что при исключении из пищи холина, даже при наличии жировой инфильтрации печени, количество его в тканях не уменьшается. Содержание холина в печени не уменьшается и при общем голодании. Объясняется это тем эндогенным синтезом холина, о котором речь была выше, но объем которого недостаточно велик, чтобы полностью предохранить организм от ряда проявлений холиновой недостаточности; пос-

ледня в этих случаях ликвидируется лишь после введения холина.

Развитие жировой инфильтрации в различных органах, особенно в печени, при общем голодании является давно известным фактом. Тем не менее при рассмотрении этого вопроса выявляется ряд недостаточно выясненных моментов, особенно касающихся возможности повлиять холином на жировую инфильтрацию печени.

Накопление жира в печени при голодании как у людей, так и у экспериментальных животных было описано еще В. Манассеиным (1869) и впоследствии изучено рядом других авторов. В лаборатории В. Подвысоцкого (П. Статкевич), например, было установлено, что уже при падении веса тела на 10—15% в печени можно наблюдать накопление капелек жира (у собак, кошек, кроликов, свинок, голубей, лягушек). В дальнейшем оказалось, что в то время, как у большинства видов животных при голодании отмечается жировая инфильтрация печени, у крыс накопление жира в печени при голодании происходит только у старых самок. Пока трудно объяснить причину этой особенности физиологии обмена старых самок, но в дальнейших исследованиях не следует упускать из виду, что эстрон обладает липотропным действием.

Способность холина уменьшать количество жира в печени при голодании, видимо, достаточно выражена у собак; в отношении же других видов животных (свинки, мыши, кролики, а также самки крыс) липотропный эффект его если и обнаруживается, то лишь в самой незначительной степени. Более ясный липотропный эффект наблюдается у самок-крыс в том случае, если они начинают получать холин еще до перехода на голодный режим. Это индифферентное отношение жира печени голодающих животных к холину объясняется тем, что происхождение его отлично от происхождения жира, накапливающегося при холиновой недостаточности. Опыты с изотопом жира, накапливающегося в печени (опыты на мышах) при голодании, является жир, поступающий из депо, в то время как при лишении холина жир в печени образуется, вероятнее всего, из углеводов (Баррет и др.). Именно благодаря тому, что происхождение жира в печени голодающих животных и животных, лишенных холина, неодинаково, различно и отношение обоих видов жировой инфильтрации к холину. С. Лейтес (1947) установил, что холин оказывает действие лишь на тот жир печени, который либо происходит из жиров пищи, либо образуется из углеводов; при этом одновременно должно иметь место недостаточное образование фосфолипидов, в составе которых жирные кислоты выводятся из печени.

Холиновая недостаточность в условиях калорийной недостаточности. Иные отношения создаются, когда калорийное

голодание присоединяется к уже возникшей холиновой недостаточности. В отношении общего голодания было установлено, что в начальных фазах его в печени накапливается жир, но в дальнейшем, если голодание затягивается, жир исчезает.

Холиновая недостаточность, если она сопровождается недостаточностью калорийной, становится менее выраженной. Существует почти прямая зависимость между интенсивностью проявлений холиновой недостаточности и количеством пищи, поедаемой экспериментальными животными. Таким образом, калорийно недостаточная диета способна маскировать проявления холиновой недостаточности; это аналогично отношениям, наблюдаемым и при других формах авитаминозов. Хорошо известно, что в тех случаях, когда цинга, пеллагра или арибофлавиноз протекают на фоне калорийной недостаточности, симптоматология этих авитаминозов приобретает стертые формы. Маскировка проявлений холинового дефицита калорийной недостаточностью относится не только к отложению жира в печени, но и к «геморрагической дегенерации» почек. Жировая инфильтрация печени развивается лишь в тех случаях, когда животные получают достаточное количество калорий. Если же калорийность пищи снизить до 50—60% обычной потребности, то жир в печени может и не накапливаться.

Опыты показывают, что жировая инфильтрация печени не наблюдается у лишенных холина животных также в тех случаях, когда они находятся в помещениях с низкой температурой воздуха. Вероятно, это происходит вследствие относительной калорийной недостаточности, возникающей в связи с повышенной потребностью в калорийности пищи (стр. 44).

Отсутствие жировой инфильтрации печени в тех случаях, когда холиновая недостаточность протекает на фоне недостаточной калорийности пищи, связано, вероятнее всего, с тем, что организм в этих случаях использует жир для энергетических целей.

Очень существенно то обстоятельство, что, когда при комбинированной калорийной и холиновой недостаточности жир в печени не накапливается, в ней не развиваются ни цирроз, ни некроз. Это подчеркивает решающее значение предварительной жировой инфильтрации в генезе цирроза печени, о чем речь была уже выше.

Влияние содержащегося в пище белка на развитие холиновой недостаточности. *Взаимоотношения между обменом белка и холина.* Мы уже указывали на существование самой тесной связи между обменом белка и обменом холина. Достаточное введение в диету белков, богатых метионином, предупреждает развитие симптомов холиновой недостаточности.

Мы указывали также, что различные белки отличаются друг от друга своей липотропной активностью (стр. 10) и что активность эта в основном зависит от богатства каждого бел-

ка метионином. Однако липотропная активность белков связана, видимо, не только с наличием в них метионина. Ряд данных говорит о том, что липотропными свойствами, выраженными, правда, в значительно меньшей степени, чем у метионина, обладают тирозин, глютаминовая кислота и триптофан. Известно также, что некоторые аминокислоты ослабляют липотропный эффект. Опыты показали, что липотропный эффект от метионина определяется в значительной мере тем фоном, который создается наличием в пище ряда других аминокислот и в первую очередь, вероятно, валина, треонина, триптофана и изолейцина. Весьма возможно, однако, что липотропное действие всех этих аминокислот лишь косвенное и что они при дефицитных экспериментальных пищевых режимах способствуют более экономному расходованию метионина в процессе обмена.

Основными источниками метильных групп обычной пищи являются метионин белков, холин лецитина и в значительно меньшей мере бетаин. Поэтому вопрос о содержании метионина в том или ином пищевом продукте имеет большое практическое значение. Наиболее богаты метионином белки цельного яйца; в белках мяса метионина почти в $1\frac{1}{2}$ раза меньше, а в белках молока его почти вдвое меньше, чем в белках яиц (см. А. Горожанкина). В клинике и в экспериментах на животных особенно широко применяется казеин, ввиду того что ■ нем содержится 3,6% метионина, ■ то время как, например, в мясе (скобленном) содержится только 2% метионина.

Метионин используется организмом не только для целей метилирования. Чтобы казеин мог полностью обеспечить потребность молодых крыс ■ метионине, в том числе и для метилирования, он должен составлять около 30% диеты. В тех же случаях, когда диета обеспечена холином, содержание казеина может составлять только $\frac{2}{3}$ указанного количества (Мюльфорд и Гриффитс, 1942). Поскольку речь идет только о липотропном действии казеина, можно считать, что 1 г его соответствует активности 5—8 мг холина. В пище, как указано выше, должны находиться холин и метионин, так как, например, для образования таких соединений, как лецитин, используется цельная молекула холина. Важнее всего, однако, то, что холин и метионин далеко не во всех случаях могут полностью заменять друг друга даже в качестве источника метильных групп (стр. 45). Тесная связь между обменом белка и обменом холина находит выражение в том, что с изменением содержания белка в пище изменяется потребность животного в холине.

Наконец, заслуживает внимания тот факт, что в случаях, когда жировая инфильтрация развивается ■ результате введения с пищей больших количеств жира, максимальный липотропный эффект не может быть достигнут введением даже значительных количеств казеина (С. Лейтес и М. Мирер).

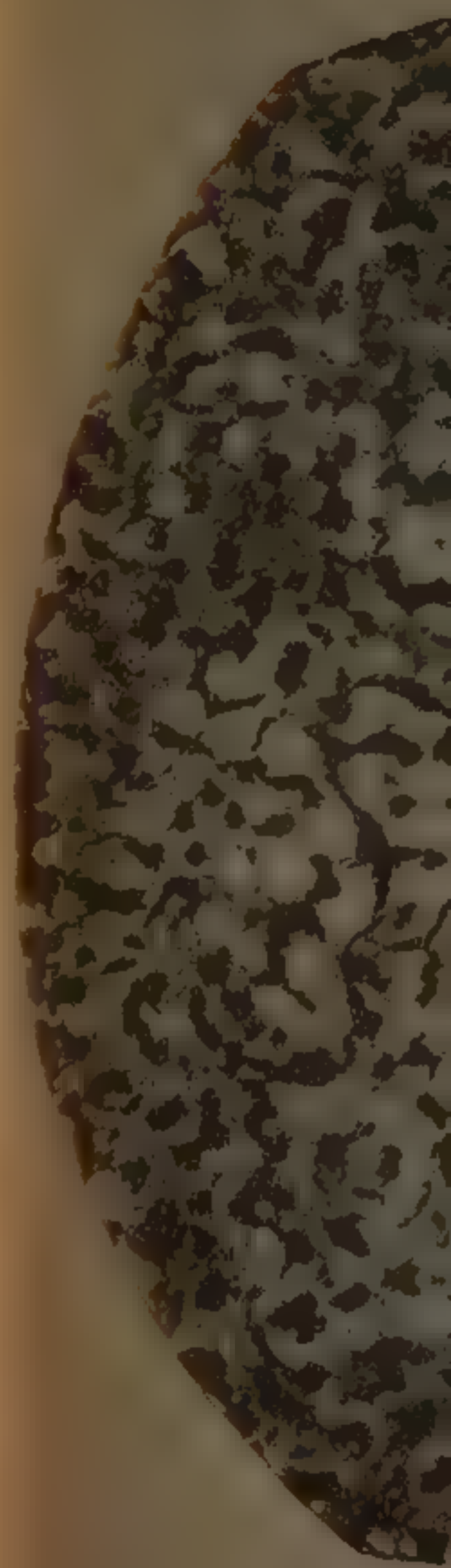


Рис. 7. Печень к
капельное

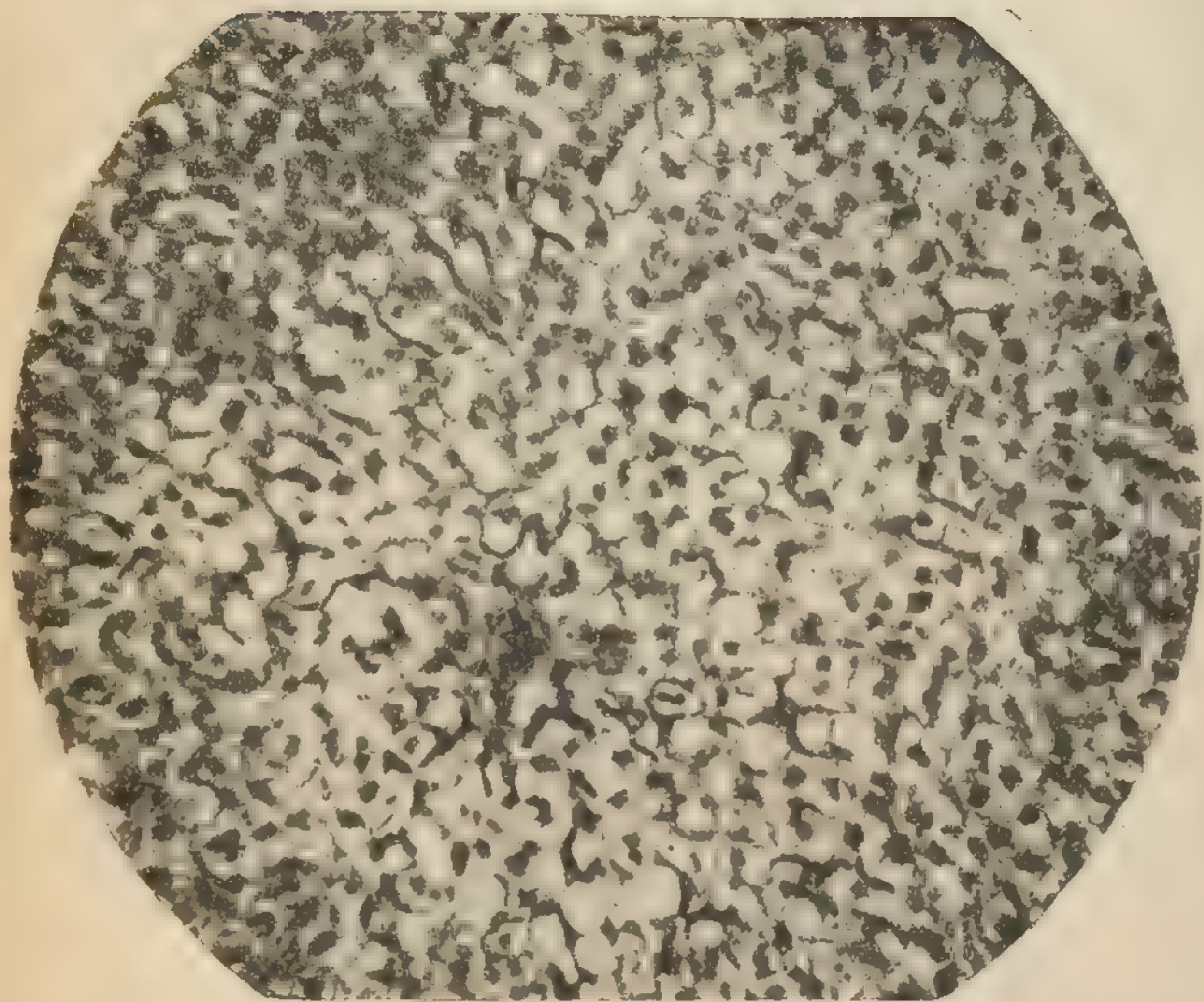


Рис. 7. Печень крысы на 58-й день белкового голодания. Крупно-капельное ожирение (окраска гематоксилин + эозин)

Апротениноз и х
честве пищевого ф
ганизме холина, с
ных симптомов ап

Как уже было
и независимо от н
но, что одним из н
из пищи белка
ляется развитие ж
ровой инфильтра
печени и появления
ней некрозов. На р
7 видно накопле
жира в печени к
сы, убитой на 5
день белкового го
дания. У нас в ла
ратории А. Ганде
ман (1936) показало
что этой микроско
ческой картине со
ветствует резкое
личение содержа
жира в печени, ко
рое может превоз
дить нормальное
личество его в 4 р
и больше. В даль
шем было устано
чено, может быть
часов и, следова
связанной форме
вызывается тем,
воздается голод
к эндогенной хол
ниями. В соответ
холина предотвр
ние метионина
чительно меньше
Эта разница впо
здается организм
ных групп.

На рис. 8 пр
исключение белк
в печени (2), а
ние (3), метион
копление жира

Апротеиноз и холиновая недостаточность. Роль белка в качестве пищевого фактора, обеспечивающего образование в организме холина, объясняет происхождение некоторых основных симптомов апротеиноза.

Как уже было указано выше (стр. 64), нами (1934, 1937) и независимо от нас Б. Гольдштейном (1934) было установлено, что одним из наиболее постоянных последствий исключения из пищи белка является развитие жировой инфильтрации печени и появление в ней некрозов. На рис. 7 видно накопление жира в печени крысы, убитой на 58-й день белкового голодания. У нас в лаборатории А. Гандельман (1936) показала, что этой микроскопической картине соответствует резкое увеличение содержания жира в печени, которое может превосходить нормальное количество его в 4 раза и больше. В дальнейшем было установлено, что 70—75% жира, находящегося в печени, может быть из нее экстрагировано в течение первых двух часов и, следовательно, находится в относительно лабильно связанной форме (О. Курцин, 1949). Жировая инфильтрация вызывается тем, что белковое голодание, естественно, сопровождается голоданием метиониновым. Последнее же приводит к эндогенной холиновой недостаточности со всеми ее проявлениями. В соответствии с этим включение в безбелковую диету холина предотвращает развитие ожирения печени; включение метионина также тормозит накопление жира, но в значительно меньшей мере, чем холин (Л. Черкес и Г. Черкес). Эта разница вполне естественна, поскольку метионин используется организмом не только в качестве источника метильных групп.

На рис. 8 представлены результаты серии опытов, в которых исключение белка из диеты вело к резкому накоплению жира в печени (2), а добавление холина предотвращало это накопление (3), метионин в примененных дозах заметно тормозил накопление жира но не предотвращал его полностью (4).

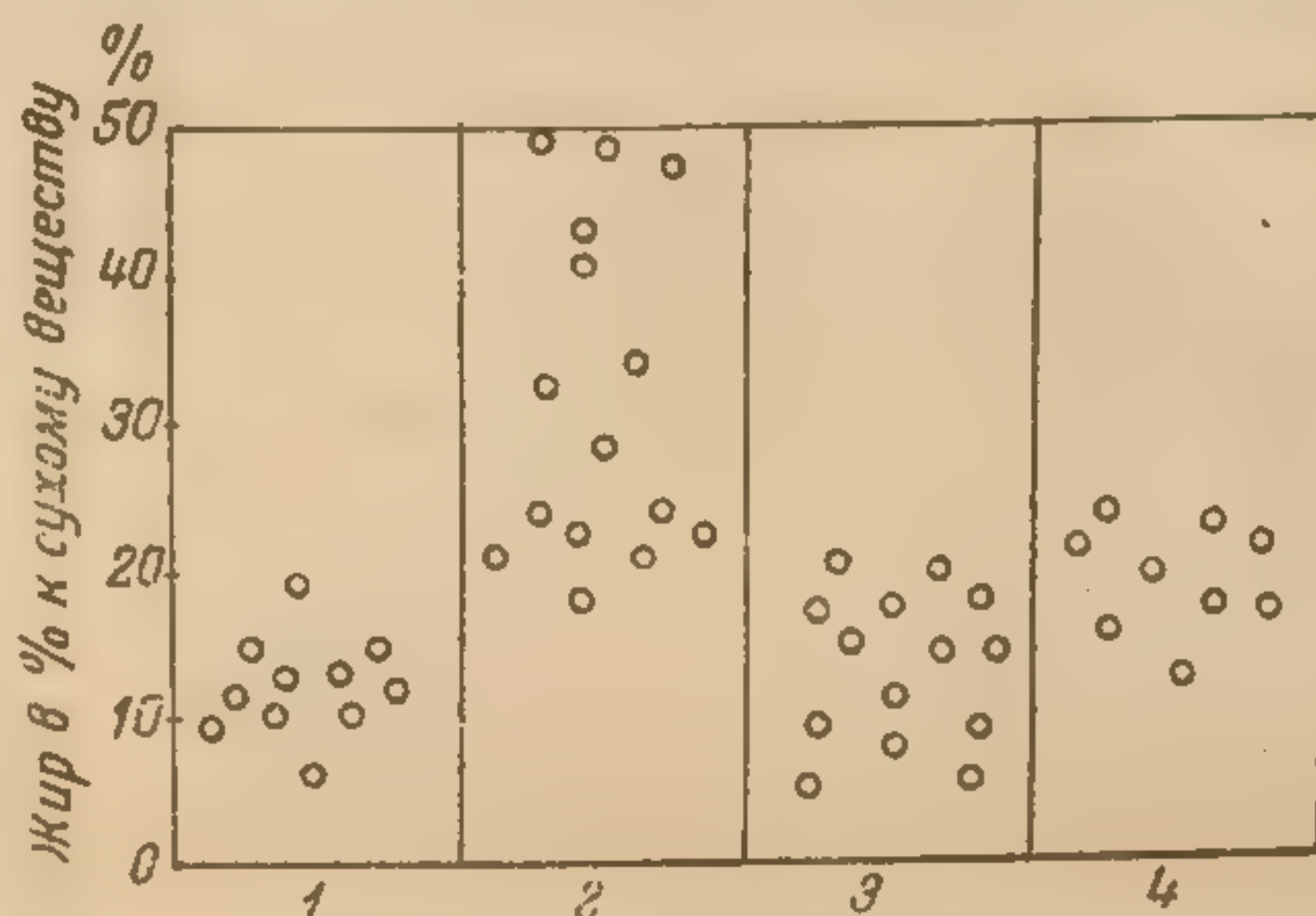


Рис. 8. Накопление жира в печени крыс, из пищи которых был исключен белок. Добавление холина или метионина тормозит накопление жира

Диета: 1—белоксодержащая; 2—безбелковая; 3—безбелковая+20 мг холина в сутки; 4—безбелковая+40 мг метионина в сутки

Апротеиноз и холиновая недостаточность. Роль белка в качестве пищевого фактора, обеспечивающего образование в организме холина, объясняет происхождение некоторых основных симптомов апротеиноза.

Как уже было указано выше (стр. 64), нами (1934, 1937) и независимо от нас Б. Гольдштейном (1934) было установлено, что одним из наиболее постоянных последствий исключения из пищи белка является развитие жировой инфильтрации печени и появление в ней некрозов. На рис. 7 видно накопление

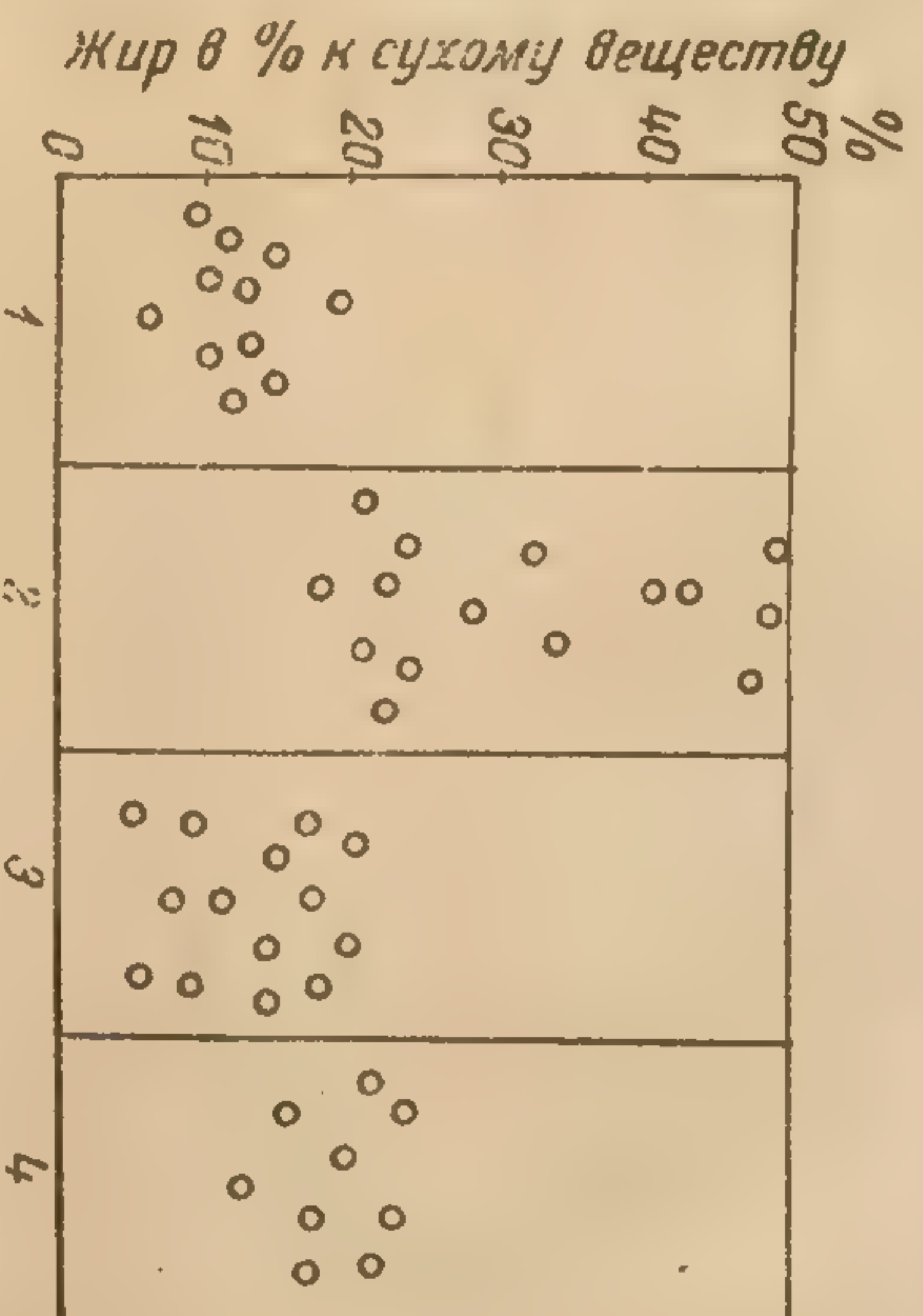


Рис. 8. Накопление жира в печени крыс, из пищи которых был исключен белок. Добавление холина или метионина тормозит накопление жира

Диета: 1—белоксодержащая; 2—белоксодержащая + 20 мг холина в сутки; 3—белоксодержащая + 40 мг метионина в сутки

жир в печени крысы, убитой на 58-й день белкового голодания. У нас в лаборатории А. Гандельман (1936) показал, что этой микроскопической картине соответствует резкое увеличение содержания жира в печени, которое может превосходить нормальное количество его в 4 раза и больше. В дальнейшем было установлено, что 70—75% жира, находящегося в печени, может быть из нее экстрагировано в течение первых двух часов и, следовательно, находится в относительно лабильно связанной форме (О. Курпин, 1949). Жировая инфильтрация вызывается тем, что белковое голодание, естественно, сопровождается голоданием метиониновым. Последнее же приводит к эндогенной холиновой недостаточности со всеми ее проявлениями. В соответствии с этим включение в безбелковую диету холина предотвращает развитие ожирения печени; включение метионина также тормозит накопление жира, но в значительно меньшей мере, чем холин (Л. Черкес и Г. Черкес).

Эта разница вполне естественна, поскольку метионин используется организмом не только в качестве источника метильных групп.

На рис. 8 представлены результаты серии опытов, в которых исключение белка из диеты вело к резкому накоплению жира в печени (2), а добавление холина предотвращало это накопление (3), метионин в примененных дозах заметно тормозил накопление жира но не предотвращал его полностью (4).

Холин способен не только предупреждать развитие жировой инфильтрации печени, но и ликвидировать уже возникшую инфильтрацию, при этом он может оказывать эффект не только при пероральном, но и при парэнтеральном введении (Г. Черкес, 1949).

Способность неочищенного печеночного экстракта предотвращать жировую инфильтрацию и некрозы печени у апротеинозных экспериментальных животных связана, по всей вероятности, с наличием в экстракте фолиевой кислоты и витамина В₁₂, контролирующих процесс переметилирования и обладающих способностью уменьшать потребность организма в холине (стр. 127 и сл.).

Таким образом, в условиях белковой недостаточности всегда существует опасность развития эндогенной холиновой недостаточности, особенно если одновременно в пище содержится недостаточное количество лецитина. Белковая недостаточность может, однако, возникнуть не только вследствие недостатка белка в пище, но также в результате расстройств функции органов пищеварения, сопровождающихся нарушениями всасывания продуктов переваривания белков. В первую очередь это касается всей группы «расстройств питания» в раннем детском возрасте. Несомненно, что белковая недостаточность может быть обусловлена также рядом других эндогенных причин, рассмотрение которых не входит в нашу задачу.

По мере того как устанавливалась картина поражений печени и почек при экспериментальном апротеинозе, как стали выявляться механизмы поражений печени при нем, возникла необходимость пересмотреть с новых позиций вопрос о генезе некоторых заболеваний печени и почек у человека (Л. Черкес, 1937а; 1949). Возникла также необходимость вновь рассмотреть вопрос о содержании белка в диете почечных и печеночных больных в сторону его увеличения и обеспечения определенного состава аминокислот. Необходимость подобной ревизии была впоследствии подчеркнута также Бестом (1948). И, действительно, клиника с успехом использовала при заболеваниях печени пищевые режимы, хорошо обеспеченные белком. Вопрос о пересмотре генеза некоторых заболеваний печени и почек был обсужден в главах шестой и седьмой.

При изучении изменений печени алиментарного происхождения в детском возрасте часто возникают затруднения при дифференциации проявлений алиментарной недостаточности от последствий инфекций, особенно кишечных. Эти затруднения тем более следует учитывать, что некоторые авторы и у взрослых ставят наблюдавшиеся ими при дистрофических состояниях ожирение печеночных клеток и цирроз печени в непосредственную зависимость от хронического колита (С. Вайль). Пос-

ледний, как
ские состоя
Примени
вопросы пр
очень часто
го, так и с
являются ве
(М. Маслов
Некоторые
ниях иногда
с жировой
ревшей пече
фия обычно
достаточност
все же белко
занных случ
эндогенно во
дующей нед
чему при ди
не столь час
цирроз?
Следует
ции печени
и холиновой
жание в эксп
ферола, жир
торов, о чем
ние, однако,
ты, проведен
зали, что в
сопровождает
фильтрация
вается (Г. Ч
дены на рис.
исключить бе
(1 и 2); есл
вдвое, то сод
но становится
вая инфильт
ной недостат
шегося жира
опытов.
У группы
лорийность е
21 день час
содержание
жали получа
но калорийно

ледний, как известно, очень часто сопровождает дистрофические состояния.

Применительно к раннему детскому возрасту указанные вопросы приобретают еще большую остроту ввиду того, что очень часто при дистрофических состояниях как алиментарного, так и септического происхождения поражения печени являются ведущими в картине патологических процессов (М. Маслов).

Некоторые авторы при длительных дистрофических состояниях иногда наблюдали цирроз печени, протекавший вместе с жировой инфильтрацией («жировой цирроз», «цирроз ожиревшей печени»; И. Давыдовский, С. Вайль). Хотя дистрофия обычно развивается в результате смешанной пищевой недостаточности, но ведущую роль в ее происхождении играет все же белковая недостаточность. Можно полагать, что в указанных случаях жирового цирроза речь идет о результатах эндогенно возникшей «метильной недостаточности» с последующей недостаточностью холиновой. Возникает вопрос, почему при дистрофии жировая печень наблюдается далеко не столь часто и еще реже выявляется цирроз либо жировой цирроз?

Следует иметь в виду, что на течение жировой инфильтрации печени и последующее развитие цирроза при белковой и холиновой недостаточности может оказывать влияние содержание в экспериментальной диете тиамина, пиридоксина, токоферола, жиров, цистина и ряда других алиментарных факторов, о чем речь будет в дальнейшем. Решающее значение, однако, имеет калорийность пищи. Об этом говорят и опыты, проведенные в нашей лаборатории. Эти опыты показали, что в тех случаях, когда белковая недостаточность сопровождается недостаточностью калорийной, жировая инфильтрация печени у экспериментальных животных не развивается (Г. Черкес, 1950а). Результаты этих опытов приведены на рис. 9. Если из достаточной по калорийности диеты исключить белок, то в печени обычно накапливается жир (1 и 2); если же калорийность безбелковой диеты снизить вдвое, то содержание жира в печени не только не повысится, но становится даже ниже нормы (3). Мало того, если жировая инфильтрация уже развилась, то присоединение калорийной недостаточности ведет к быстрому уменьшению накопившегося жира. Последнее отчетливо видно из следующей серии опытов.

У группы животных был исключен из пищи белок, но калорийность ее соответствовала обычной потребности. Через 21 день часть животных убили и у них было определено содержание жира в печени (4), остальные животные продолжали получать безбелковую пищу еще в течение 10 дней, но калорийность ее была уменьшена вдвое. Через 10 дней со-

держание жира в печени животных резко снизилось (5), достигая у подавляющей части крыс того количества, какое было обнаружено у животных, получавших безбелковую и калорийно недостаточную диету на протяжении 31 дня (3).

Ввиду того что жировая инфильтрация печени при апро-теинозе по существу представляет собой выражение вторичной холиновой недостаточности, наблюдения эти находятся в пол-

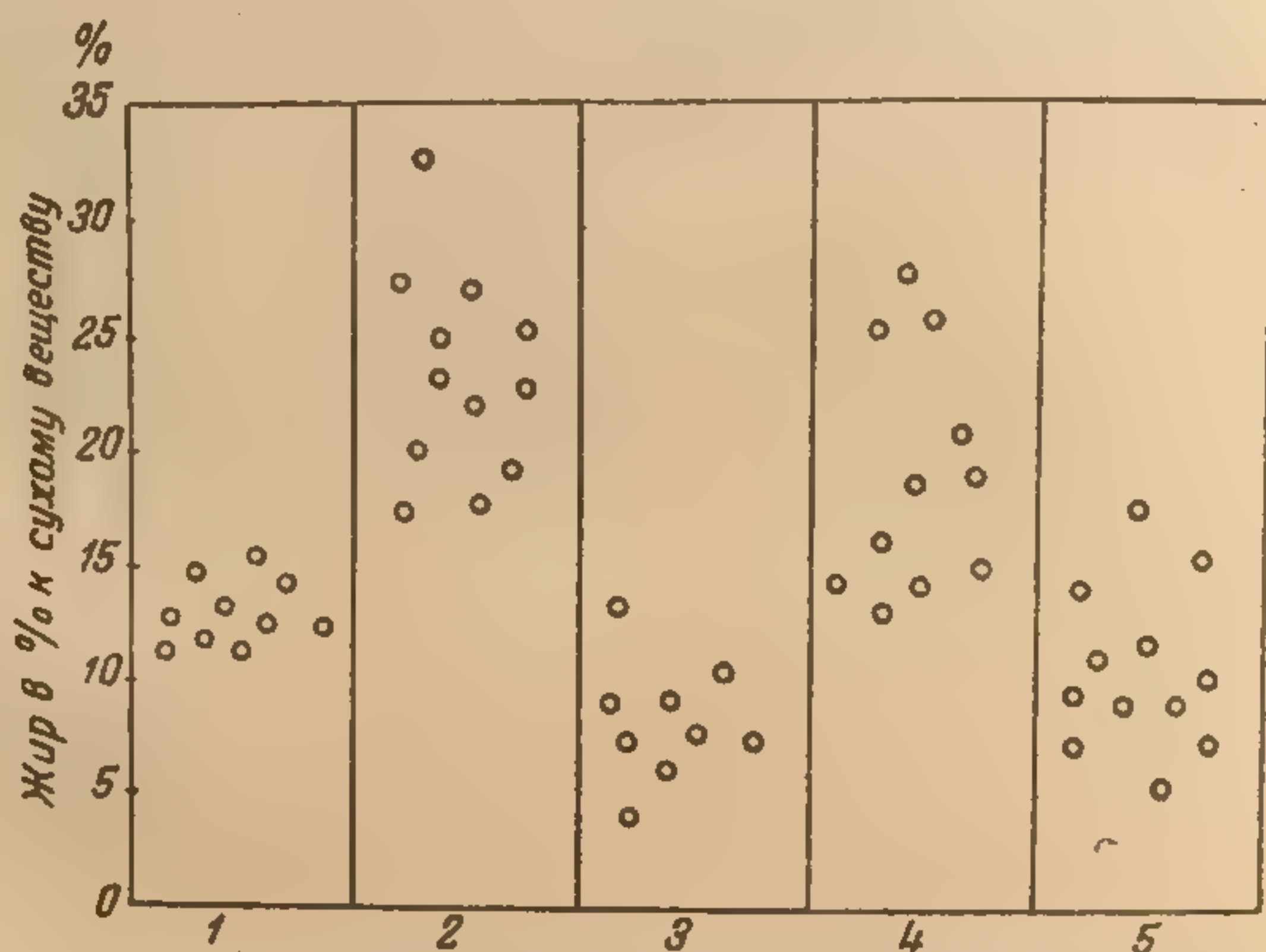


Рис. 9. Содержание жира в печени при белковой недостаточности, протекающей совместно с калорийной недостаточностью

Диета: 1 — белоксодержащая при достаточной калорийности; 2 — безбелковая при достаточной калорийности (31 день); 3 — безбелковая при низкой калорийности (31 день); 4 — безбелковая при достаточной калорийности (21 день); 5 — безбелковая при достаточной калорийности (21 день) и последующие 10 дней при низкой калорийности

ном соответствии с данными, полученными при сочетании холиновой недостаточности с калорийной; в этих случаях жировой инфильтрации печени не наблюдалось и поэтому не развивался цирроз (стр. 95). Поскольку при развитии дистрофических состояний практически всегда имеет место и недостаточность калорийная, последняя, конечно, оказывает влияние на изменение содержания жира в печени. Данные, приводимые в литературе, весьма противоречивы. Одни авторы не наблюдали жировой инфильтрации печени при дистрофии (В. Гаршин, Е. Чайка), другие же обнаруживали не только ожирение печени (Н. Акатов, Н. Краевский), но иногда даже и ее цирроз (И. Давыдовский, С. Вайль). Эти противоречия, несомненно, в значительной мере зависели от характера секционного материала, с которым имели дело исследователи, т. е. от состава и калорийности пищи, приведшей к заболеванию.

Интересно, что наблюдения, близкие описанным, имеются в отношении атероматозных отложений в аорте. Исследования показали, что часто встречающиеся у детей самого раннего возраста холестериновые отложения в аорте, так называемые «липоидные пятна», подвергаются при дистрофии энергичному обратному развитию (К. Волкова, 1944). Столь же интенсивному обратному развитию подвергаются при дистрофии и атеросклеротические бляшки аорты у взрослых (К. Волкова, 1946). Несомненно, что и в этих случаях организм, попадающий в условия калорийной недостаточности, каким-то более рациональным путем использует находящиеся в его распоряжении липиды.

Проблема взаимоотношений между белковой и холиновой недостаточностью приобретает особое значение при многочисленных формах расстройств питания, встречающихся в детском возрасте, когда алиментарная недостаточность часто возникает вторично. Однако установление причины наблюдающихся изменений затрудняется в этих случаях частым одновременным наличием интоксикаций инфекционного происхождения. Впрочем, и в данном случае не всегда легко решить, что является первичным — инфекция или алиментарная недостаточность.

Экспериментальный цирроз при кровопусканиях. В связи с изложенными фактами большое значение приобретают опыты, в которых ожирение печени и цирроз достигались у собак истощением белковых ресурсов организма, вызванным повторными кровопусканиями при одновременном обогащении диеты жиром (Холман). У таких животных микроскопическая картина печени напоминала последовательные фазы лаеннековского цирроза, представляя различные степени развития соединительной ткани портальной системы (вплоть до аннулярного цирроза) при наличии участков ожиревшей паренхимы и очагов некроза. Хорошо известно, что недостаток белка и избыток жира являются теми факторами, которые создают особенно благоприятные условия для развития вторичной холиновой недостаточности, выражающейся в ожирении печени и циррозе. Интересно, что ни повторные кровопускания сами по себе, ни одна только богатая жиром диета неспособны были вызвать цирроз. При разработке пищевого режима доноров эти наблюдения, конечно, должны быть учтены.

Белоксберегающий эффект холина и метионина. Поскольку эндогенное образование холина связано с использованием определенного количества белка или метионина, следовало предполагать, что холин, включенный в пищу, может при некоторых условиях способствовать уменьшению расходования организмом белка. Действительно, в тех случаях, когда пища содержит недостаточное количество белка, включение в нее холина уменьшает интенсивность падения веса тела, способствует со-

хранению большого количества белка в тканях и предупреждает в значительной мере нарушения функций печени, свойственные белковой недостаточности и выражающиеся в изменении билирубиновой пробы и количества протромбина (Миллер и др., 1947). Интересно, что холестерин, отягощающий обычно течение холиновой недостаточности, тормозит и «белоксберегающее» действие холина. Одним из характерных проявлений апротеиноза служат изменения в клеточных ядрах, выражающиеся в уменьшении их размеров (А. Динерман, 1950) и системном поражении ядрышкового аппарата (А. Румянцев). Добавление к безбелковой диете холина предотвращает уменьшение размеров ядер.

Следует, однако, иметь в виду, что «белоксберегающее» действие холина проявляется лишь при недостатке белка в диете и не наблюдается при достаточном его количестве. Такие же отношения имеют место и тогда, когда «белоксберегающее» действие проявляет метионин либо некоторые витамины: эффект «сбережения» наблюдается лишь в случаях, когда эти вещества включаются в диеты с малым содержанием белка (Л. Черкес, 1951).

С этой точки зрения интересны опыты, в которых отек и асцит, развивавшиеся у крыс при недостатке в пище белка, удавалось предотвращать дополнительным включением в диету холина (Энгель, 1948). Происходит ли и здесь экономия расходования организмом определенных количеств белка под влиянием холина либо речь идет о другой форме его действия, — этот вопрос остается открытым. Автор, описавший указанный факт, не исключал возможного значения его в генезе алиментарных отеков у людей; однако обоснованных доказательств в пользу такого предположения нет.

Наконец, в серии опытов, проведенных нами совместно с А. Динерман, изучалось течение восстановительного периода после белкового голодания, когда к безбелковой диете добавлялось либо 18% казеина, либо то же количество казеина вместе с холином. Каких-либо преимуществ последнего пищевого режима нам обнаружить не удалось. Объясняется это тем, что животные получали холин на фоне вполне достаточного количества белка, когда, как было указано, «белоксберегающие» свойства холина не проявляются (Л. Черкес, 1951).

Нужно иметь в виду, что эффект от добавления метионина к малобелковым диетам выражен значительно яснее, чем от добавления других аминокислот. Происходит это от того, что метионин одновременно является и S-содержащей аминокислотой, и источником подвижных CH_3 -групп. Поэтому относительный недостаток метионина, возникающий при малобелковых диетах, особенно заметно отражается на функциях печени и других органов. Добавление же метионина к диете одновременно уменьшает последствия от дефицита, возникшего

в отношении двух (а может быть, и большего числа) компонентов диеты. Существенным является еще одно обстоятельство. Белковая недостаточность, нарушая ряд функций печени, вызывает изменение функции определенных ферментативных систем ее; в частности, снижается интенсивность энзиматического окисления отдельных аминокислот, в результате чего ухудшается усвоение ряда из них.

В противоположность энзиматическим системам, катализирующим окисление тирозина, гистидина и ряда других аминокислот, ферментативные системы, катализирующие окисление метионина, не нарушаются при белковой недостаточности. Этим объясняется более благоприятный эффект от введения метионина при апротеинозе (С. Капланский и С. Капанская).

Может быть, сохранность некоторых более стабильных функций печени, наблюдаемая при прибавлении к безбелковым диетам метионина, связана именно с тем, что метионин тормозит развитие патологических процессов в печени и в качестве S-содержащей аминокислоты, и в качестве источника метильных групп. Последнее тем более вероятно, что при белковой недостаточности печень сохраняет способность к использованию CH_3 -групп метионина для процессов переметилирования (С. Капланский и С. Капанская).

Выводы о преимуществе метионина перед другими аминокислотами в отношении способности «экономить» обмен белка основаны на опытах, проведенных на крысах и на собаках. От перенесения этих данных на человека следует пока воздержаться. В опытах на животных включение метионина в мало-белковую диету сберегало большее количество белка в тканях и интенсивней уменьшало выведение азота, чем это имеет место при включении других аминокислот. У людей же не удалось отметить способности метионина сберегать расходование азота ни в условиях азотного равновесия, ни при отрицательном его балансе. Причина этого различия остается невыясненной. Условия обмена в организме человека, возможно, таковы, что при недостатке белка значительная часть поступающего метионина используется в первую очередь в качестве источника метильных групп. Что же касается особой эффективности добавления метионина к малобелковым диетам экспериментальных животных, то, может быть, она связана с одновременным снижением расходования S-содержащих аминокислот на образование и рост шерсти. Исследования, проведенные нами совместно с А. Динерман (Л. Черкес, 1951), показали, что при недостатке в пище белка резко уменьшается интенсивность роста волос, а способность к восстановлению волосяного покрова на выстриженных участках кожи может снизиться до нуля (опыты велись на крысах). Интенсивность этой регенерации в восстановительном периоде после белкового голодания пропорциональна количеству белка, включаемого в пищу.

Так как на образование волос расходуется особенно много S-содержащих аминокислот, то наблюдаемая при недостатке белка задержка в регенерации волосяного покрова дает организму возможность более полно расходовать вводимый метионин для обеспечения наиболее существенных звеньев биохимических процессов. Сокращение расходования S-содержащих аминокислот на образование волос следует таким образом рассматривать как приспособление организма к изменившимся условиям питания. Впрочем, для окончательного решения затронутых вопросов требуются еще дальнейшие исследования.

Холин и аминокислоты. Отдельные аминокислоты могут усиливать липотропное действие холина и метионина, так как некоторые из них, видимо, сами обладают в той или иной степени выраженными липотропными свойствами; определенные же аминокислоты ослабляют липотропный эффект (стр. 96). Относительно более высокую липотропность казеина некоторые авторы объясняют присоединяющимся к метионину действием тирозина. Специфические связи, о которых мы уже говорили, устанавливаются, конечно, между обменом холина и обменом серосодержащих аминокислот.

Холин и метионин. Освобождаемые при деметилировании метионина подвижные метильные группы, как указывалось выше, обеспечивают эндогенный синтез холина. Поэтому липотропные функции последнего может в определенной степени выполнять включенный в диету метионин. Само собой понятно, что значение метионина не ограничивается только ролью его в качестве источника метильных групп (о двояком значении метионина см. стр. 45). Если включение в диету холина способно со своей стороны сокращать до известной степени потребность организма в белке, то, повидимому, лишь постольку, поскольку холин сберегает расходование метионина на образование метильных групп.

Из пищевого метионина в организме может образовываться цистин, который входит затем в состав тканевых белков.

В пользу этого говорят наблюдения, проведенные над больными цистинурией. Если такому больному ввести с пищей метионин с меченой серой (S^{35}), последняя обнаруживается затем в цистине мочи и в цистине, выделенном из волос. Однако метионин, послуживший донатором CH_3 -группы, видимо, не используется затем ни для образования цистина, ни для восстановления самого метионина. Для окончательного решения этого вопроса необходимы дальнейшие исследования.

Холин и цистин. В 20-х годах Ньюбэргом было показано, что добавление значительных количеств цистина к диете экспериментальных животных вызывает у них ряд тяжелых патологических изменений, локализующихся в основном в печени и почках. В печени отмечается ожирение и интерлобулярный некроз, в почках — явления геморрагического некроза парен-

химы. Интенсивность развития процесса зависит от дозы. Изменения отмечаются уже при содержании в диете 0,75% цистина; добавление к диете в течение года 1,5% цистина вызывает некрозы в почках, а при содержании в пище 20% цистина развивается бурная интоксикация, и животные через 2—4 дня погибают. На секции в этих случаях обнаруживаются обширные некрозы почек и почти тотальный некроз печени. Патологический процесс возникает также при парэнтеральном введении цистина.

Все эти наблюдения подвергались многократным проверкам, однако результаты не всегда были одинаковы. Так, некоторые авторы отмечали только гипертрофию почек и им не удавалось обнаружить дегенеративных изменений. Нами в 1922 г. было установлено, что одним из условий, обеспечивающих нормальное течение процессов обмена, является наличие в пище определенных соотношений между белком и некоторыми витаминами группы В. Ридер и Друммонд, подтвердив результаты этих опытов, указали, что одним из последствий нарушения взаимоотношений между белком и витаминами группы В являются изменения со стороны почек. Дальнейшие исследования установили, что выводы, касающиеся взаимоотношений белка с витаминами группы В, относятся к их теплоустойчивой фракции (Хассан и Друммонд).

Последующие исследования, подтвердив существование «цистинового нефроза», установили, что самая возможность токсического действия цистина определяется количеством входящих в состав диеты витаминов группы В: цистиновый токсикоз может быть полностью предотвращен включением в диету достаточного количества витаминов этой группы. Таким образом, была установлена необходимость наличия в пище определенных соотношений не только между общим количеством белка и витаминами группы В, но и между этой группой витаминов и одной из аминокислот — цистином.

Дальнейшее изучение этого вопроса выявило, что из витаминов группы В особенно тесно связан с обменом цистина холин. Введенный в достаточном количестве, он может предотвращать развитие цистинового токсикоза. Опыты показали, что если одна S-содержащая аминокислота — метионин может предупреждать проявления холиновой недостаточности и смягчать ее течение, то другая S-содержащая аминокислота — цистин значительно отягощает последствия от недостатка в пище холина. Включение в диету, лишенную холина (и других липотропных факторов), цистин ускоряет и увеличивает накопление жира в печени, способствует развитию в ней некрозов и цирроза, отягощает картину «геморрагической дегенерации» почек и ускоряет атрофию зубной железы.

Цистин также отягощает нарушения функций печени, развивающиеся при недостатке в пище белка. Эти нарушения

функций печени при белковой недостаточности находят выражение в повышении активности сывороточной фосфатазы и пониженной способности выводить из крови введенную краску (проба с «бенгальской розой»). Дача цистина резко усиливает изменения этих двух функциональных проб печени. Включение в диету холина либо метионина может не только предупреждать, но и ликвидировать вызываемые цистином изменения в печени и почках (Гиэрги, 1944, и др.). Таким образом, холин оказался тем фактором из группы витаминов В, который способен предупреждать токсическое действие цистина. Установление этого факта позволяет объяснить также причину противоречивости более ранних наблюдений, касающихся токсичности цистина. В то время как одни авторы при включении больших количеств его в диету наблюдали указанные выше тяжелые изменения в печени и в почках, другие не находили в этих органах дегенеративных изменений, отмечая одну только гипертрофию почек. Различное содержание в экспериментальных диетах метионина и холина, а также тиамин, пиридоксина, холестерина и других факторов, определяющих эффективность действия холина и потребность в нем организма, видимо, оказывало влияние на интенсивность токсического действия цистина в отдельных исследованиях. Поскольку одним из основных факторов диеты, нейтрализующих токсическое действие цистина, является метионин, самая способность того или иного белка предотвращать развитие «цистиновых изменений» со стороны печени или почек зависит главным образом от соотношения в этом белке между метионином и цистином. То же положение остается в силе и по отношению к способности отдельных белков предотвращать холиновую недостаточность.

В случае, когда в терапевтических или профилактических целях необходимо обеспечить оптимальный липотропный эффект (некоторые заболевания печени, некоторые промышленные интоксикации), следует создать в пищевом режиме определенное соотношение между метионином, холином и цистином. С этой точки зрения белки молока более выгодны, чем белки мяса. Если же в эксперименте необходимо вызвать развитие цирроза или некрозов печени, диету животных следует обогатить цистином и холестерином.

Парадоксальным является тот факт, что некрозы печени развиваются как при отсутствии цистина в диете, так и при обильном его содержании.

Вопрос о механизме возникновения цистинового токсикоза не решен. Некоторые авторы, например, полагали, что цистин повышает утилизацию белка, увеличивает интенсивность роста, вследствие чего повышается использование подвижных метильных групп и создается их дефицит. Такая трактовка механизма токсического действия цистина встретила, однако, серьезные

возражения
ными оказ

В ряде
что цистин
этим спо

чеде, 1944
низм влия

в печени,
статочност

нием обме
стин и хо

влияние н
шения нел

ва. Однак
средствен

нами совм
нового то

ту опреде
ние никот

ность жив
У молоды

ку роста,
никотинов

в печени
как при д

и при мал
дать, эфф

более выр
(ср. со ст

В соот
данные д

тормозит
стин на с

диеты (Та

Пока
влияний,

мен цист

вает всю

ческих п

например

ная цист

Взаим

Вопрос о

балансе м

частным

отношени

ми вита

только ц

возражения со стороны ряда авторов. Недостаточно обоснованными оказались и другие высказанные до сих пор гипотезы.

В ряде опытов при введении тяжелой воды было отмечено, что цистин активирует переход углеводов в жиры и именно этим способствует накоплению жира в печени (Стеттен ■ Сальчедо, 1944). Эти опыты, таким образом, показали, что механизм влияния, оказываемого цистином на накопление жира в печени, отличен от механизма ожирения при холиновой недостаточности; так, цистиновое ожирение не связано с нарушением обмена фосфолипидов. Поэтому, несмотря на то, что цистин и холин (как и метионин) оказывают противоположное влияние на накопление жира в печени, все же их взаимоотношения нельзя считать антагонистичными ■ полном смысле слова. Однако из группы витаминов В не один только холин непосредственно связан с обменом цистина. Опыты, проведенные нами совместно с А. Динерман, показали, что развитие цистинового токсикоза может быть заторможено включением в диету определенного количества никотиновой кислоты. Включение никотиновой кислоты удлиняет жизнь и уменьшает смертность животных, получающих большие количества цистина. У молодых животных никотиновая кислота уменьшает задержку роста, вызываемую цистиновым токсикозом. Наконец, никотиновая кислота уменьшает интенсивность накопления ■ печени жира. Эффект от никотиновой кислоты наблюдается как при достаточном содержании белка ■ диете (18%), так и при малом его количестве (9%). Как и следовало ожидать, эффективность добавления никотиновой кислоты гораздо более выражена при недостаточном количестве белка ■ диете (ср. со стр. 102).

В соответствии с результатами наших опытов находятся данные других авторов, показавших, что никотиновая кислота тормозит накопление жира в печени у крыс, получающих цистин на фоне бесхолиновой, малобелковой ■ богатой жиром диеты (Тайнер и др.).

Пока еще трудно установить связь между механизмами влияний, оказываемых холином и никотиновой кислотой на обмен цистина. Однако самое наличие этих влияний подчеркивает всю сложность отношений в указанных звеньях биохимических процессов. Сложность их усугубляется еще тем, что, например, в опытах А. Шарпенака гипертрофия почек, вызванная цистином, предотвращалась дачей больших доз тиамина.

Взаимоотношения между аминокислотами и витаминами. Вопрос о токсическом действии цистина и об оптимальном балансе между ним, холином и никотиновой кислотой является частным вопросом более общей проблемы, касающейся взаимоотношений между некоторыми аминокислотами и определенными витаминами. Токсическое действие может оказывать не только цистин, но и значительные количества серина или гли-

цина. Токсикоз, вызванный серином, выражается в анорексии, падении веса, альбуминурии, явных изменениях со стороны почек и дает высокую смертность (Фишман и Артом, 1942, 1944). Опыты показали, что и здесь комплекс определенных витаминов группы В явно тормозит развитие токсикоза, причем особенно выраженными детоксицирующими свойствами обладает пиридоксин.

К проблеме взаимоотношений аминокислот и витаминов, а также аминокислот между собой относятся и данные, касающиеся токсикоза, вызываемого глицином. Помимо остановки роста и ряда других патологических симптомов, введение с пищей значительных количеств глицина влечет за собой также развитие у крыс жировой инфильтрации печени. Однако при увеличении содержания нейтральных жиров наблюдается лишь незначительное повышение общего содержания жирных кислот (Келлей и др.), связанное с тем, что при глициновом токсикозе в печени уменьшается количество фосфолипидов. Развитие токсикоза, в том числе и жировой инфильтрации печени, предупреждается включением в диету фолиевой кислоты. Учитывая роль фолиевой кислоты в эндогенном превращении глицина в серин, из которого затем образуется этаноламин, а также способность фолиевой кислоты уменьшать потребность организма в холине, можно полагать, что расстройства обмена, вызванные избыточными количествами глицина, вторично нарушают эндогенное образование холина. В пользу этого говорит уменьшение фосфолипидов в печени (отсюда и малое увеличение содержания жирных кислот в жировой печени) и то, что добавление к экспериментальным диетам глицина или желатины, богатой этой аминокислотой, усиливает развитие перозиса. Весьма вероятно, что введение глицина одновременно нарушает и эндогенное образование никотиновой кислоты, как это следует из описанных выше опытов Горячевой (стр. 86).

Холин, гомоцистин и гомоцистеин. Гомоцистин и гомоцистеин в белках естественных продуктов до сих пор не обнаружены. Они являются продуктами искусственного синтеза или промежуточными продуктами обмена метионина. Гомоцистеин — деметилированный метионин, а гомоцистин — его дисульфидная форма. Первый из них является промежуточным продуктом при эндогенном образовании цистеина. В пользу того, что гомоцистин и гомоцистеин являются действительно продуктами промежуточного обмена, говорит ряд наблюдений. Наиболее доказанными являются опыты, выявившие, что в тех случаях, когда источником белка в диете экспериментальных животных служит бедный S-содержащими аминокислотами арахис, дополнительное включение в диету гомоцистина или гомоцистеина может обеспечить рост животных. Таким образом, обе эти аминокислоты могут в диете заменить метионин, когда речь идет об обеспечении роста животных (конечно, при нали-

чин в диете
его замени
нина.

Имею
нагрузки
дисульфид
(реакции

Включе
усиливает
белка в д

Холин

ганизме и

тиновой к

рос о воз

недостаток

опытов, п

противоре

вателей.

ва, други

Если бы

ров, то в

этот отри

способств

Решение

ваний.

Углев

хароза, к

тальных

то гемор

ще и пр

да сахар

ниях бы

метило

тормозит

мя плот

своиств.

что нали

условий

метильн

фактора

остается

живаем

чтобы с

присущ

Инте

холинов

в почк

чий в диете холина), но само собой понятно, что они не могут его заменить, когда речь идет о липотропных свойствах метионина.

Имеются также наблюдения, говорящие о том, что после нагрузки метионином в моче человека и животных появляется дисульфидное соединение, по всей вероятности, гомоцистин (реакции Сулливана на цистин не дает).

Включение в диету значительных количеств гомоцистина усиливает (как и цистин) ожирение печени, если источником белка в диете является арахин.

Холин и триптофан. Поскольку триптофан является в организме исходным материалом для построения молекул никотиновой кислоты, подвергающейся затем метилированию, вопрос о возможном влиянии триптофана на развитие холиновой недостаточности представляет особый интерес. Однако прямых опытов, посвященных выяснению этого вопроса, нет. Имеются противоречащие друг другу косвенные указания ряда исследователей. Одни приписывают триптофану липотропные свойства, другие же считают, что он ослабляет липотропный эффект. Если бы правильной оказалась точка зрения последних авторов, то возник бы весьма существенный вопрос, не связан ли этот отрицательный эффект с тем, что введение триптофана способствует увеличению образования никотиновой кислоты. Решение этого вопроса является задачей дальнейших исследований.

Углеводы пищи и холиновая недостаточность. *Глюкоза, сахароза, крахмал.* Если углеводным компонентом экспериментальных бесхолиновых диет является сахароза или глюкоза, то геморрагический некроз почек развивается значительно чаще и приобретает большую выраженность, чем в случаях, когда сахар заменяется крахмалом. В последующих исследованиях было показано, что экстрагирование крахмала водой, метиловым спиртом и эфиром не уменьшает его способности тормозить развитие холиновой недостаточности и в то же время плотный остаток выпаренного экстракта лишен этих свойств. Так как параллельно проведенные опыты установили, что наличие в диете крахмала не создает для кишечной флоры условий, которые бы стимулировали способность синтезировать метильные группы, вопрос о природе связанного с крахмалом фактора, тормозящего развитие холиновой недостаточности, остается пока нерешенным. Нужно иметь в виду, что обнаруживаемое в крахмале количество холина явно недостаточно, чтобы обеспечить ту степень тормозящего эффекта, которая присуща крахмалу.

Интересно, что способность крахмала тормозить развитие холиновой недостаточности проявляется только изменением в почках. На состоянии жировой инфильтрации печени нали-

чие крахмала сказывается относительно мало. Подобное действие крахмала связано, конечно, с тем, что почки менее, чем печень, чувствительны к недостатку холина и для возникновения «геморрагической дегенерации» нужно довести содержание его в диете до минимальных пределов.

Лактоза и галактоза. Когда единственным углеводом диеты является лактоза или галактоза, «геморрагическая дегенерация» почек не развивается. Здесь, однако, речь идет не о специфических предупреждающих свойствах указанных углеводов, а лишь о том, что при наличии в диете этих сахаров в больших количествах развиваются общие расстройства питания, и рост животных поэтому останавливается; изменения же в почках при нарушениях роста обычно не наступают. То, что лактоза не может служить единственным источником углеводов в пище молодых животных, было установлено специальными опытами. Все указанные факты нужно учитывать при выборе диеты для экспериментальных целей. Чтобы обеспечить полное развитие патологической картины, следует сахарозу предпочесть крахмалу.

Жиры и холиновая недостаточность. Характер жира и проявление холиновой недостаточности. Экспериментальные пищевые режимы, которые используются для изучения холиновой недостаточности, обычно отличаются обильным содержанием жира. Однако липиды могут накапливаться в печени даже тогда, когда диета не очень богата жиром. Это тем более возможно, что жир печени при холиновой недостаточности происходит не из пищевых жиров и не из депо. Повидимому, с повышением содержания в пище жира увеличивается и потребность организма в холине. Во всяком случае липотропная активность холина уменьшается от включения в диету больших количеств жира.

Существенное значение имеет качество жира. Чем выше количество насыщенных жиров в пище, тем интенсивнее жировая инфильтрация печени, развивающаяся при отсутствии холина. В этом отношении имеется существенное отличие от механизма липотропного действия инозита. Действие последнего на жировую инфильтрацию печени выключается ненасыщенными жирными кислотами, а наиболее выраженный липотропный эффект достигает при преобладании в диете жиров, богатых насыщенными жирными кислотами.

Существенное влияние на проявления холиновой недостаточности оказывает также самая величина молекул жирных кислот. С уменьшением числа углеродных атомов в насыщенных жирных кислотах от 18 до 14 (этиловые эфиры стеариновой, пальмитиновой и миритиновой кислот) суточное прибавление веса у молодых животных, лишенных холина, нарастает, несмотря на то, что количество поедаемой пищи падает. Вместе с тем количество жира в печени с уменьшением моле-

кулярного
инфильтрации
если в диету
лом атомов угл
рагии и некро
(крысы), по
углерода) (С

Весьма су
шении лаури
этилового эф
смерть вслед
кардита, сопр
ных клеток.

микроскопиче
не удавалось
ционное про
ния эфира ла
животных, а
выраженный

включение
ностью пред
является в э
таким образ
новой (и м
которой обу
кислоты. Та
стин, как и
течение опи

Наконец,
ных кислот
вой) повыш
1942). Ввид
обменом эт
здесь, види
во взаимоо
других пищ
пиридоксин
оказывает

Таким о
сти в значи
го в соста
некоторые
дований я
в состав э

Роль н
было указ
насыщенн
лина. Реч

кулярного веса жирных кислот нарастает. Значительной инфильтрации печени жиром не наблюдается ■ том случае, если в диету вводятся этиловые эфиры жирных кислот с числом атомов углерода меньшим 12. Изменения в почках (геморагии ■ некрозы) наблюдаются только у некоторых животных (крысы), получавших эфир каприловой кислоты (10 атомов углерода) (Стеттен и Сальцедо, 1945).

Весьма существенные наблюдения были проведены ■ отношении лауриновой кислоты. При наличии в диете 35—40% этилового эфира этой кислоты уже через 3—6 дней наступает смерть вследствие острого диффузного интерстициального миокардита, сопровождающегося обычно также некрозом мышечных клеток. За исключением жировой инфильтрации печени, микроскопических изменений в других органах обнаружить не удавалось. Бактериологический контроль исключал инфекционное происхождение этих изменений. Уменьшение содержания эфира лауриновой кислоты до 25% предотвращало смерть животных, а гистологические изменения в сердце носили менее выраженный характер. Представляет интерес тот факт, что включение в диету холина, метионина либо бетаина полностью предотвращает эти изменения миокарда и что инозит является в этом отношении индифферентным. Вполне вероятно, таким образом, что мы встречаемся здесь с проявлением холиновой (и метильной) недостаточности, специфическая форма которой обусловлена наличием в диете определенной жирной кислоты. Такому предположению соответствует и то, что цистин, как и в опытах с холиновой недостаточностью, отягощает течение описанного патологического процесса.

Наконец, исследования показали, что в присутствии жирных кислот высокой ненасыщенности (линолевой, линоленовой) повышается липотропная активность холина (Энгель, 1942). Ввиду того что существует функциональная связь между обменом этих кислот и физиологической ролью пиридоксина, здесь, видимо, устанавливается еще одно существенное звено во взаимоотношениях между обменом витаминов и обменом других пищевых факторов. С этой точки зрения интересно, что пиридоксин действительно, как будет видно из дальнейшего, оказывает заметное влияние на липотропное действие холина.

Таким образом, форма проявления холиновой недостаточности в значительной мере зависит от характера жира, входящего в состав экспериментальных диет. Возможно поэтому, что некоторые противоречия между результатами отдельных исследований являются следствием различия жиров, входивших в состав экспериментальных пищевых режимов.

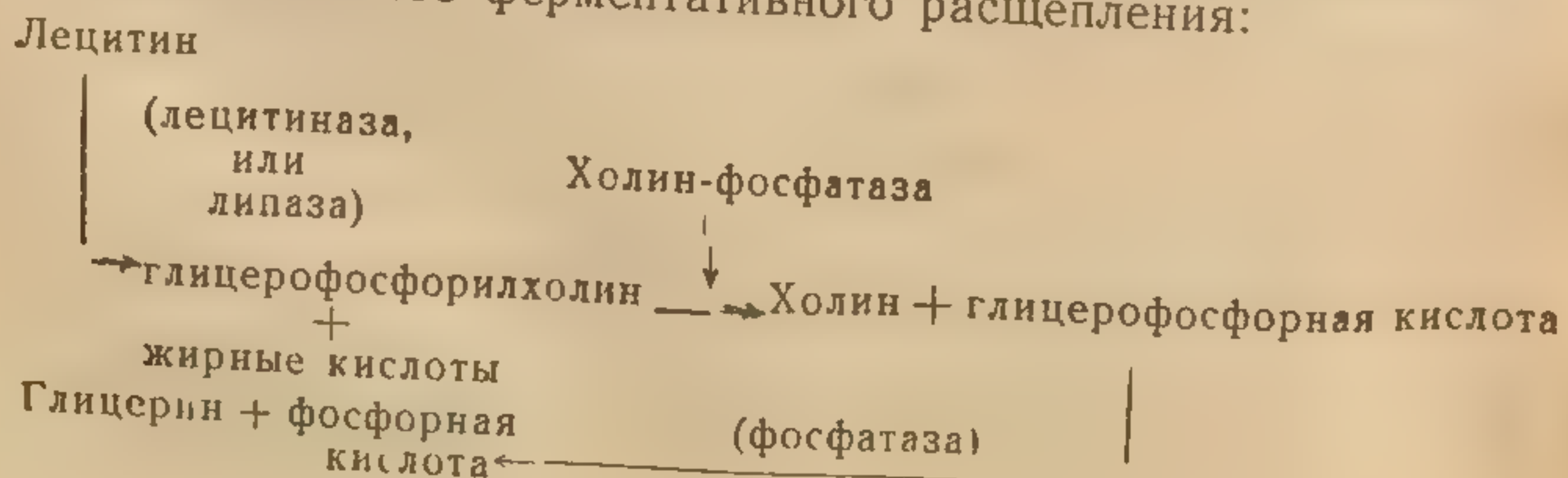
Роль незаменимых ненасыщенных жирных кислот. Выше было указано, что наличие в диете жирных кислот высокой ненасыщенности заметно усиливает липотропную активность холина. Речь идет о линолевой, линоленовой и арахидоновой

кислотах, которые одно время даже причисляли к группе витаминов (витамин F). Организм животных неспособен к синтезу этих незаменимых кислот, и в их отсутствие развивается поэтому определенный патологический синдром. Неспособность животного организма к синтезу линолевой и линоленовой кислот была подтверждена опытами, в которых животные получали диету, богатую углеводами и содержащую тяжелую воду. В этих опытах дейтерий был найден в пальмитиновой и стеариновой кислотах и не был обнаружен в линолевой и линоленовой кислотах. Имеются факты, говорящие о том, что организм человека также нуждается, чтобы эти незаменимые жирные кислоты вводились с пищей в предобразованном виде. Обмен незаменимых жирных кислот находится в самой тесной связи с функцией пиридоксина; возможно, что эта связь каким-то образом обуславливает способность пиридоксина усиливать липотропное действие холина (стр. 123).

Совершенно иное влияние оказывают незаменимые жирные кислоты на липотропное действие инозита. Наличие ненасыщенных жирных кислот подавляет способность инозита тормозить накопление жира в печени, вызванного алипотропной диетой. Ненасыщенные жирные кислоты снижают также способность инозита тормозить накопление жира в печени и при отравлении четыреххлористым углеродом (Т. Зитлер).

Нужно, однако, иметь в виду, что все эти данные о стимулирующем и тормозящем действии незаменимых ненасыщенных жирных кислот следует принимать условно, так как опыты часто проводились не с самими кислотами, а с кукурузным и другими подобными маслами, использованными в качестве хороших источников этих ненасыщенных жирных кислот.

Лецитин и холиновая недостаточность. В первой главе было указано, что основную роль в постановке вопроса о физиологическом значении холина сыграло открытие К. Дьяконова, впервые установившего, что холин является структурным компонентом лецитина. Самая же проблема холина как пищевого фактора возникла в результате исследований, установивших способность лецитина оказывать липотропное действие и показавших, что это липотропное действие обусловлено холином. Холин освобождается из лецитина в кишечнике в результате последовательного ферментативного расщепления:



Для эндогенного образования лецитина используются главным образом предобразованные молекулы холина. Источником холина является лецитин пищи. Переход пищевого холина в лецитин тканей доказан тем, что после того, как с пищей вводится холин, меченный изотопом азота (N^{15}), последний затем обнаруживается в тканевых фосфолипидах. Само собой понятно, что введение лецитина в диету обеспечивает последнюю холином.

Содержание лецитина в печени (он составляет здесь 55% всех ее фосфолипидов) зависит как от количества поступающих с пищей жиров, так и холина. Если к диете с малым количеством жира добавить холин, содержание фосфолипидов в печени изменится мало, но количество их начнет быстро нарастать, если увеличить количество жира. Очень интересно, что нарастание холинфосфолипидной фракции в этих случаях сопровождается снижением количества фосфолипидов, не содержащих холина. Быть может, следовало попытаться подобный же прием использовать в качестве терапевтического мероприятия, так как при некоторых заболеваниях в органах накапливаются фосфолипиды определенного типа; например, при болезни Ниман-Пика в органах (мозг, костный мозг, печень, селезенка) скапливается сфингомиелин. Попытки подобного рода терапевтического воздействия можно считать обоснованными, так как, например, опыты с меченым фосфором показали, что введением инозита удается, действительно, повлиять на состав фосфолипидов печени, уменьшив содержание в ней холинсодержащей фракции (Блевитт и сотр.): инозит, как будет видно из дальнейшего, входит в состав фосфоинозитидов.

Поскольку холестерин явно отягощает течение холиновой недостаточности и повышает потребность в холине, возникает вопрос о физиологически оптимальных соотношениях в пище между лецитином и метионином (последний может способствовать образованию холина), с одной стороны, и холестерином — с другой.

Холестерин и холиновая недостаточность. В серии исследований было показано, что при исключении из диеты холина холестерин вызывает усиленное накопление жира в печени и отягощает течение других проявлений холиновой недостаточности. Это выражается в более быстром развитии цирроза и некрозов печени, в усилении описанных выше расстройств функций печени (Гиэрги, 1944, и др.) и усилении дегенеративных изменений в почках. Холестерин усиливает также жировую инфильтрацию и нарушения функции печени при малобелковой диете, являющейся обычно недостаточной в отношении метионина.

Усиление изменений, возникающих при недостатке холина от введения холестерина, предотвращается включением в пищу холина; последний предупреждает нарушение функций печени

и почек. В последнем случае эффект от холина имеет место лишь при применении его на протяжении первых 8 дней опыта; введение холина после 8-го дня безрезультатно, если даже продолжать прибавлять его в течение 30 дней.

Причина отягощающего влияния заключается, повидимому, в том, что, накапливаясь в печени, холестерин подавляет образование фосфолипидов, вследствие чего задерживается удаление жира из печени. Опыты показали, что добавление холестерина к богатой жиром алипотропной диете вызывает большее накопление холестерина в печени, чем это имеет место при наличии в диете липотропных факторов. В этих опытах в условиях алипотропной диеты наблюдалось также явное уменьшение количества фосфолипидов в печени, чего не отмечено при наличии в пище липотропных факторов (С. Лейтес, 1947). Все приведенные опыты говорят, следовательно, о том, что высокое содержание холестерина в пище, богатой жиром, явно повышает потребность организма в холине (см. также стр. 56).

Таким образом, холестерин и холин, а вместе с ним и его основной источник в пище — лецитин обнаруживают в отношении накопления жира в печени определенный антагонизм. Подобный же антагонизм, как известно, холестерин и лецитин проявляют и при воздействии на ряд других физиологических процессов. Следует напомнить, например, что, в то время как лецитин ускоряет свертывание крови, холестерин его замедляет; лецитин тормозит осаждение эритроцитов, холестерин его ускоряет; холестерин тормозит фагоцитоз, а лецитин, не оказывая непосредственного влияния на последний, тормозит действие холестерина. На препарате Тренделенбурга лецитин расширяет сосудистую систему, тогда как холестерин суживает сосудистое русло; наконец, в противоположность лецитину холестерин тормозит действие яда кобры.

Существование указанного антагонизма между холестерином и холином (лецитином) в отношении воздействия на печень должно быть учтено при проведении терапевтических и особенно диететических мероприятий.

Холин и экспериментальный атеросклероз. Н. Н. Аничков еще в 1913 г. установил, что путем кормления кроликов холестерином удастся вызвать у них атеросклеротические изменения артерий (особенно аорты), сходные с изменениями у человека. Стало очевидным, что описанные до того опыты удачного воспроизведения атеросклероза (А. Игнатовский, 1908, 1909; С. Салтыков) связаны были с тем, что в этих исследованиях животных кормили пищей, богатой холестерином. Н. Н. Аничков и его сотрудники раскрыли также самый механизм развития атеросклероза, показав, что речь идет о первичной инфильтрации липоидами внутренней оболочки артерий с последующей реактивной ее гиперплазией, а не о первичном утолщении внутренней оболочки артерий с последующей ее дегенерацией.

Н. Н. Аничков
витии атеросклероза
Некоторые
атеросклероз
самая картина
века, выражающаяся
между атеросклерозом
который в настоящее
тем, было
вызвать у
тину патологических
ледних изменений
рых возможны
лось получить
собак как
нений сосудов
века не только
ная аорта
микроскопически
матозных

Интересно
случае, если
ная связь м
ваниями Ф.
более устой
лодание в
а кормлен
холестерина
пени разли
щитовидно
ного атеро
повлияет у
бак. Оказа
и при корм
Этим, веро
значительн
холестерин
тиоурацил

Нет т
ная гипе
липидов
ствовать
висеть о
стиц. Н.
механич
склероза
на, он с
является
в его п
непьюной

Н. Н. Аничков установил, что основной, ведущей причиной в развитии атеросклероза являются нарушения обмена холестерина.

Некоторые авторы, исходя из того, что экспериментальный атеросклероз не удается вызвать у всех видов животных, что самая картина его отлична от той, какая наблюдается у человека, выражали сомнение в возможности проводить аналогию между атеросклерозом человека и атеросклерозом кроликов, который вызывается обильным введением холестерина. Между тем, было бы неправильно ожидать, что вредный агент должен вызвать у человека и у животных совершенно идентичную картину патологического процесса. Благодаря исследованиям последних лет, удалось увеличить число видов животных, у которых можно вызвать экспериментальный атеросклероз. Его удалось получить не только у кроликов, но и у свинок, цыплят, собак как у взрослых, так и у щенков. У собак картина изменений сосудов особенно приближается к наблюдаемой у человека не только по топографии поражения (дуга аорты, брюшная аорта, ее ветви, коронарные и мозговые сосуды), но и по микроскопической картине различных стадий развития атероматозных бляшек (Штейнер и др., 1949).

Интересно, что у собак атеросклероз может быть вызван лишь в том случае, если одновременно с холестерином вводится тироурацил. Внутренняя связь между воздействиями этих двух факторов установлена исследованиями Ф. Леглер и С. Недзвецкого. Для собак характерен относительно более устойчивый тип холестеринового обмена. В отличие от кроликов голодание вызывает у собак лишь незначительную гиперхолестеринемию, а кормление холестерином не вызывает ее вовсе. Разница между обменом холестерина у кроликов и у собак обусловлена, вероятно, в известной степени различием в функции их щитовидных желез. Так как препараты щитовидной железы предотвращают у кроликов развитие экспериментального атеросклероза, Ф. Леглер и С. Недзвечкий решили испытать, как повлияет удаление этих желез на состояние холестеринового обмена у собак. Оказалось, что после такой операции как в случаях голодания, так и при кормлении холестерином у собак развивается гиперхолестеринемия. Этим, вероятно, объясняется тот факт, что у собак, у которых даже значительные количества холестерина не вызывают атеросклероза, дача холестерина при одновременном выключении функции щитовидной железы тироурацилом приводит к развитию этого патологического процесса.

Нет также оснований полагать, что одна только выраженная гиперхолестеринемия может повлечь за собой отложение липидов во внутренней оболочке сосудов; ему могут способствовать определенные механические факторы и оно может зависеть от физического состояния и величины липоидных частиц. Н. Н. Аничков (1923, 1925) особенно подчеркивает роль механического фактора в развитии экспериментального атеросклероза; комбинируясь с нарушениями холестеринового обмена, он способствует развитию атеросклероза. Таким фактором является высокое кровяное давление, причем решающую роль в его происхождении может сыграть состояние центральной нервной системы, определяющей состояние сосудистого тонуса.

Что касается величины липоидных частиц, то исследования действительно говорят в пользу значительной роли этого фактора в генезе атеросклероза как экспериментальных животных, так и у человека.

Исследования показали, что в сыворотке человека и животных преобладающее количество холестерина (до 60—90%) находится в связанном с белком состоянии (М. Благоразумова, 1948; Н. Окунев и М. Благоразумова). При экспериментальной алиментарной гиперхолестеринемии у кроликов гораздо интенсивнее увеличивается не связанный с белком холестерин и относительно мало возрастает содержание холестерина, связанного с белком (М. Благоразумова, 1951).

Фракционирование в ультрацентрифуге сыворотки кроликов, у которых дачей холестерина был вызван атеросклероз, показало, что величины преобладающей фракции белковых молекул, связанных с холестерином, колеблются в ином интервале, чем в крови нормальных кроликов. Одновременно этим же методом было показано, что преобладающие величины молекул белка, связанных с холестерином, вполне соответствуют преобладающему интервалу их ($S_f=10-30$) в сыворотке больных с типичной клинической картиной инфаркта миокарда, подтвержденной электрокардиограммами (Гофман и др.). При оценке патологического состояния следует учитывать распределение молекул холестерин-белкового комплекса, так как общее количество холестерина в крови больных оставалось неувеличенным. Однако, как ни интересны приведенные факты, окончательное суждение о них можно будет высказать лишь после дальнейших исследований. Такие исследования тем более необходимы, что некоторые авторы вообще отрицают существование в сыворотке крови соединений холестерина с белком (С. Недзвецкий).

Приведенные выше данные говорят о том, что изучение экспериментального атеросклероза может явиться удобной моделью для изучения атеросклероза у человека.

Большого внимания заслуживает наличие в некоторых пищевых продуктах фактора неизвестной природы, способствующего накоплению холестерина в крови человека. Как показали наблюдения, включение в пищу на продолжительный срок (6 недель) значительных количеств порошка из яичного желтка ведет к резкому повышению содержания холестерина в сыворотке крови. Между тем дача значительных количеств кристаллического холестерина, взвешенного в молоке, не вызывает подобного же повышения содержания холестерина в крови (Мессигер и др.). Таким образом, в яичном порошке содержится фактор, который либо усиливает всасывание холестерина, либо оказывает влияние на распределение его между тканями организма.

При изучении генеза как гиперхолестеринемии, так и отло-

жений холестерина в тканях следует учитывать еще два существенных момента, которые до сих пор не принимались во внимание. Во-первых, установлено, что в организме холестерин может образовываться из уксусной кислоты и синтез этот происходит в основном в печени. Поэтому в определенных случаях синтетические способности печени могут играть большую роль в отложении холестерина в артериях, чем холестерин пищи. Во-вторых, недавно обнаружена способность самих стенок артерий синтезировать жирные кислоты, фосфолипиды и холестерин (Сиперштейн и др.). В связи с этим актуальной задачей является изучение роли нарушений этих синтетических способностей в генезе атеросклероза.

К изучению экспериментального атеросклероза побуждает еще одно обстоятельство. Ряд наблюдений устанавливает, что атероматозные изменения обратимы не только в эксперименте, но и у человека. В. Цинзерлинг, например, показал, что холестериновые отложения, наблюдаемые у детей самого раннего возраста, могут затем исчезать. При расстройствах питания эти так называемые липоидные пятна подвергаются обратному развитию особенно энергично (К. Волкова, 1944). Существеннее, однако, то, что такому же обратному развитию при нарушениях питания подвергаются и типичные атеросклеротические бляшки аорты взрослых и что в этих случаях атеросклеротические изменения в целом не носят прогрессирующего характера, а представляют резко выраженную картину обратного развития (К. Волкова, 1946). Так же как у экспериментальных кроликов, этот процесс рассасывания протекает крайне медленно. Обращает на себя внимание, что в этих случаях отсутствуют свежие отложения, столь характерные для обычной картины атеросклероза. Наконец, рассасывание бляшек при расстройствах питания не приводит обычно к изъязвлениям стенок аорты, возникающим во многих случаях при атеросклерозе и служащим причиной тромбических отложений, ведущих к тяжелым осложнениям. Последнее обстоятельство, по мнению К. Волковой, объясняет редкость тромбозов при атеросклерозе в случаях тяжелых нарушений питания.

Все это говорит не только о том, что холестериновые отложения в стенке сосудов человека обратимы, но и о том, что этой обратимости может способствовать пищевой фактор. Установление факта обратимости атеросклеротических изменений делает перспективными попытки достигнуть обратного развития этих изменений с помощью определенных терапевтических мероприятий. К числу таких попыток относится применение холина. Следует иметь в виду, что у некоторых видов животных при кормлении их холестерином, наряду с атероматозом аорты, наблюдается также отложение холестерина в различных органах и особенно в печени. В частности, это отмечено у кроликов; у крыс развивает-

ся только ожирение печени, не сопровождающееся изменениями в аорте.

Ряд исследований был посвящен изучению влияния, оказываемого холином на содержание холестерина в крови и на развитие атеросклероза у животных, в пищу которых обильно вводился холестерин. Высокое содержание холестерина в крови в этих опытах не поддавалось воздействию холина (Штейнер, 1938, 1948, и др.). Поэтому требуют дальнейших подтверждений наблюдения, установившие способность лецитина снижать содержание холестерина в крови у человека и сводящие эту способность к действию холина (Штейнер и Доманский). Вопрос о влиянии холина на развитие атеросклероза также подвергался экспериментальному изучению. В этом отношении особенный интерес представляли исследования, показавшие, что в отношении развития атеросклеротических изменений проявляется, видимо, такой же антагонизм, какой имеет место в отношении ряда других физиологических и патологических процессов (стр. 114). Согласно этим исследованиям, у кроликов, получающих с пищей лецитин, тормозится развитие атеросклероза, возникающего от введения холестерина (Канош и Лашло). Результаты этих опытов вскоре были подтверждены; вместе с тем появились первые указания на то, что холин также смягчает тяжесть экспериментальных атеросклеротических изменений (Перльцвейг и др. 1935). Дальнейшие исследования дали противоречивые результаты. В то время как одни авторы (Давидсон и др., 1952) отрицали способность холина оказывать влияние на атеросклероз, развивающийся от введения холестерина, по данным других исследователей, хлористый холин, вводившийся кроликам с пищей (по 0,5—1 г ежедневно), уменьшал процент поражений аорты, замедлял самое развитие атеросклероза и даже способствовал рассасыванию атероматозных бляшек (Штейнер, 1938, и др.). Последующие исследования обнаружили еще более определенный эффект от холина. Они показали, что, в то время как применение липокаического вещества, бетаина, инозита и метионина остается безрезультатным, холин действительно резко уменьшает число случаев поражения аорты и интенсивность проявлений атеросклероза (Штейнер, 1948; Моррисон и Росси). В опытах Моррисон и Росси кроликам на протяжении 3 месяцев с пищей ежедневно давали по 0,5 г холестерина, а затем части кроликов на протяжении 185 дней вводили по 1 г хлористого холина. У 17 из 23 животных (т. е. в 74%) атеросклероз не развивался, тогда как у всех контрольных кроликов, которым после прекращения дачи холестерина холин в диету не включался, была обнаружена картина выраженного атеросклероза. Таким образом, холин способствовал рассасыванию атеросклеротических бляшек у большинства кроликов. В другой группе опытов, в которых холин давали кроликам одновременно с холесте-

ном, атеросклероз вообще не был обнаружен. В связи с описанными исследованиями приобретают большой интерес результаты первых попыток использовать в клинике холин для лечения атеросклероза и его осложнений. Наблюдения эти относятся к 230 больным, страдавшим тромбозом венечных артерий с явлениями инфаркта миокарда, у которых считалось установленным наличие венечного атеросклероза. Они были разделены на две группы. Одна группа (115 человек) в дополнение к обычной пище получала от 6 до 32 г холина в сутки на протяжении 1—2—3 лет; другая группа (также 115 человек) того же возрастного состава, находившаяся на той же диете, холина не получала. В то время как во второй группе за 3 года умерло 35 больных (30%), из числа получавших холин за этот же период умерло 14 больных (12%) (Моррисон и Гонзалес, 1950). К сожалению, в этих исследованиях, кроме сведений о смертности, другие данные отсутствуют. Это лишает возможности делать какие-либо определенные выводы. Если учесть, однако, результаты экспериментов на животных, эти предварительные наблюдения должны побудить к дальнейшим, более многосторонним исследованиям. Следует напомнить, что, когда в наблюдениях К. Волковой явления атеросклероза подвергались обратному развитию, заметно снижалось также число случаев тромбоза.

Хотя сам по себе инозит в эксперименте не оказывал влияния на течение атеросклероза, тем не менее в дальнейших исследованиях все же нужно испытать возможность комбинированного применения его с холином, учитывая, что, например, при апротеинозе инозит тормозит накопление холестерина в печени (стр. 121).

Следует, однако, иметь в виду, что в опытах на цыплятах добавление к богатой холестерином диете одновременно холина и инозита, мобилизуя липиды печени, приводило к более выраженной липемии и гиперхолестеринемии и не предупреждало развития атеросклероза (16-недельное наблюдение; Болен и др., 1949). Необходимо испытать также сочетанное применение холина с аскорбиновой кислотой, которая в исследованиях А. Мясникова (1947, 1950) не только тормозила развитие гиперхолестеринемии и атеросклероза у кроликов, но оказалась также способной снижать повышенное содержание холестерина в крови у больных атеросклерозом и гипертонией.

Изложенные выше факты позволяют наметить некоторые экспериментально обоснованные мероприятия по созданию пищевого режима при атеросклерозе. В этих случаях целесообразно попытаться уменьшить содержание в пище жиров животного происхождения, особенно богатых холестерином. Холестерин в условиях эксперимента не только способствует развитию атеросклероза; он тормозит также липотропное действие пищевого холина и повышает потребность в нем организма.

Преимущество продуктов растительного происхождения (поскольку речь идет о стеринах пищи) заключается в том, что растительные стерины (фитостерины), за исключением эргостерина, плохо всасываются из пищеварительного тракта как всеядных, так и плотоядных животных. Холестерин в организме травоядных и в значительной мере всеядных является продуктом эндогенного синтеза. Как уже было сказано, он синтезируется в печени, причем исходным материалом для синтеза служит образующаяся в организме же уксусная кислота.

Возможно, что холин, столь необходимый для обеспечения нормальных функций печени, в том числе и обмена в ней холестерина, способен оказывать влияние и на определенные нарушения обмена холестерина, приводящие к атеросклерозу. Быть может, этим свойством холина объясняется положительный эффект, полученный в ряде указанных выше экспериментов на животных и в наблюдениях на людях при атеросклерозе. С этой точки зрения представляется целесообразным испытать в числе других лечебных мероприятий при атеросклерозе также диетический режим, включающий продукты, богатые либо холином либо другими источниками активных CH_3 -групп.

Инозит и действие холина. Если диета, лишенная холина и других источников подвижных метильных групп, обеспечена всеми остальными пищевыми факторами, в том числе тиамин, рибофлавином и пантотеновой кислотой, то липотропный эффект, достигаемый у крыс ежедневной дозой 10 мг солянокислого холина, является максимальным; однако содержание жира в печени в этих случаях все же остается увеличенным. Только добавление, наряду с холином, также 3 мг инозита в сутки доводит содержание жира в печени до нормы (Энгель, 1942).

Инозит, как и холин, относится к витаминам группы В. Помимо других свойств, присущих ему как витамину, он обладает также липотропными свойствами, правда, значительно менее выраженными, чем у холина. Однако инозит нельзя, подобно холину, относить к группе незаменимых липотропных факторов, так как исключение его из пищи не влечет за собой жировой инфильтрации печени. Механизм влияния, оказываемого инозитом на обмен жира в печени, еще окончательно не выяснен. Весьма вероятно, что эта способность связана с тем, что он является структурным компонентом некоторых фосфолипидов. Выше была описана роль фосфолипидов в процессах освобождения печени от жира (стр. 58) и было указано, что липотропный эффект холина связан с тем, что он обеспечивает образование фосфолипидов. В структуру другой значительной группы фосфолипидов входит инозит (так называемые фосфоинозитиды). Эти фосфолипиды были обнаружены в печени и головном мозгу. Возможно, что, подобно тому, как холин обеспечивает образование холинсодержащих фосфолипидов,

инозит способствует
лишает этим выв
чени.

Усиливая липо
валось, обнаруж
жировой инфи
1949). Эффект о
значительно слаб

Наиболее яр
в случаях, когда
Интересно, что у
жен более значи
имеет место ли
отложений жира
ет учитывать пр

Липотропная
бее, чем холина
липотропный
опыта, то эффек
мени снижается
что по воздействию
печени инозит
авторы.

Способность
вую инфильтра
У больных, ст
очень часто, к
жиром. Если
зита или 3 г
вать явное с
активность ин
жание жира
отношений м
ризовать бол
печени, не тр

Витамин
розненных и
тамина Е (с
в некоторой
Включение
инфильтрац
явно умень
ность паде
ного общег
при этом н
столь хара
и Палпенг
ное действ

инозит способствует образованию фосфоинозитидов и обуславливает этим выведение определенных жирных кислот из печени.

Усиливая липотропный эффект холина, инозит, как указывалось, обнаруживает также способность тормозить развитие жировой инфильтрации печени при апотеинозе (Г. Черкес, 1949). Эффект от инозита при апотеинозе выражен, однако, значительно слабее, чем от холина.

Наиболее ярко липотропное действие инозита проявляется в случаях, когда экспериментальная диета не содержит жира. Интересно, что у самок липотропный эффект от инозита выражен более значительно, чем у самцов. Возможно, что здесь имеет место лишь мобилизация собственных самкам больших отложений жира (Бест и др., 1951). Это обстоятельство следует учитывать при постановке соответствующих опытов.

Липотропная активность инозита вообще во много раз слабее, чем холина. Если холин, например, продолжает оказывать липотропный эффект еще на 3-й, 8-й и даже на 16-й неделе опыта, то эффективность от применения инозита к этому времени снижается. Нет, повидимому, оснований также считать, что по воздействию на холестерин при жировой инфильтрации печени инозит эффективнее холина, как полагали некоторые авторы.

Способность холина и инозита оказывать влияние на жировую инфильтрацию печени была использована в клинике. У больных, страдающих раком желудочно-кишечного тракта, очень часто, как показывает биопсия, печень инфильтрирована жиром. Если таким больным до операции давать 120 мг инозита или 3 г холина, то во время операции можно констатировать явное снижение содержания жира в печени. При этом активность инозита столь выражена, что может довести содержание жира в печени почти до нормы; холин оказался в этом отношении менее активным (Абелс и др.). Преимущество оперировать больного, освобожденного от жировой инфильтрации печени, не требует пояснения.

Витамин Е и холиновая недостаточность. Имеется ряд разрозненных исследований, говорящих о том, что включение витамина Е (α -токоферола) в бесхолиновую диету смягчает в некоторой степени проявления холиновой недостаточности. Включение α -токоферола не отражается на состоянии жировой инфильтрации печени и на развитии цирроза, но этот витамин явно уменьшает расстройства роста, задерживает интенсивность падения веса тела и способствует сохранению нормального общего вида животных. Несомненно также, что в печени при этом накапливается меньшее количество пигмента цероида, столь характерного для холиновой недостаточности (Виктор и Палпенгеймер). Особенно ясно выражено предупредительное действие α -токоферола в отношении некрозов печени: по

своей выраженности, как мы уже указывали, оно почти равнозначно эффекту, оказываемому метионином либо цистином (Гиэрги и Гольдблатт, 1949). В основе этого предупредительного действия лежит, возможно, способность витамина Е повышать в определенных условиях степень утилизации белка.

Недостаток витамина Е вызывает, как известно, у цыплят своеобразное поражение капиллярной системы, сопровождающееся экссудативным диатезом и очень напоминающее синдром геморрагического поражения почек у крыс при недостатке холина; инозит предотвращает развитие этого патологического процесса. Интересно, что инозит предотвращает также отложение в мягких тканях Е-авитаминозных животных бурого пигмента, очень близкого по своим свойствам к цероиду, появляющемуся в цирротической печени при холиновой недостаточности.

В настоящее время трудно еще установить причинную связь между всеми этими фактами.

Тиамин и холиновая недостаточность. Влияние тиамина на течение холиновой недостаточности пока изучено лишь, поскольку оно сказывается на состоянии жировой инфильтрации печени. Было установлено, что при отсутствии тиамина диета, лишенная холина и других источников подвижных метильных групп, не ведет к накоплению в печени жира даже в случае, если диета богата жиром. В то же время обезжиренная алипотропная диета приводит к жировой инфильтрации, если в ней имеется тиамин (Мак Генри, 1936). В дальнейшем было показано, что недостаток тиамина может предотвратить не только накопление жира, но и развитие некроза печени, вызываемого холиновой недостаточностью.

Как было отмечено выше, жир, накапливающийся в печени при холиновой недостаточности, поступает не из депо, а образуется на месте, причем имеются основания считать, что синтезируется он из углеводов. Исследования Л. Черкеса (1922) показали, что тиамин контролирует образование в организме жира из углеводов. Этот факт нашел дальнейшее подтверждение в исследованиях Мак Генри (1937).

Таким образом, предположение некоторых авторов, будто холин и тиамин действуют на обмен жира в печени антагонистически, повидимому, не соответствует действительности. Пути воздействия их на это звено обмена различны: тиамин способствует образованию жира, а холин способствует его выведению из печени.

Различием путей, которыми тиамин и холин оказывают влияние на обмен жира в печени, объясняется, вероятно, и следующее наблюдение. Если животным (крысы, цыплята) с развитой картиной тиаминовой недостаточности вводить с лечебной целью по 100 γ тиамина на 100 г пищи, то в печени развивается жировая и гидропическая дегенерация. Холин не оказывает

влияния на этот жир печени; интересно, что введение тироксина предупреждает его накопление (Энгель и Филлипс).

Заслуживает, наконец, внимания то, что при безбелковой диете тиамин способствует образованию некрозов печени, а метионин предотвращает их развитие (Ашкенази и Миньо).

Взаимоотношения между холином, тиамином, рибофлавином и пантотеновой кислотой. Выше было указано, что в тех случаях, когда основная бесхолиновая диета обеспечена тиамином, рибофлавином и пантотеновой кислотой, максимальный липотропный эффект (у крыс) достигается при одновременном добавлении 10 мг холина и 3 мг инозита. Вместе с тем эти опыты показали, что в тех случаях, когда в бесхолиновой диете отсутствует тиамин либо рибофлавин, либо пантотеновая кислота, нормальное содержание жира в печени достигается добавлением всего лишь 2 мг холина (Энгель, 1942). Этот парадоксальный на первый взгляд факт некоторые авторы объясняют тем, что лишение животного каждого из указанных витаминов уменьшает количество поедаемой пищи, нарушает рост, животные перестают прибавлять в весе; соответственно этому уменьшается и потребность организма в холине.

Следует иметь в виду, что исключение из пищи пантотеновой кислоты также приводит к резко выраженной жировой инфильтрации печени и к геморрагической дегенерации почек (опыты на щенках), т. е. к сочетанию симптомов, наблюдаемых и при холиновой недостаточности. В отличие от холиновой недостаточности при жировой инфильтрации, вызванной пантотеновым авитаминозом, нарушений функции печени не наблюдается, хотя содержание жира в ней может достигать до 50% на сухой вес (стр. 59).

Пиридоксин и холиновая недостаточность. Опыты показали, что при лишении животных пиридоксина в печени их накапливается жир, причем холин в известной мере способен уменьшить его содержание; однако даже массивные дозы холина не могут довести содержание жира до нормы. Вместе с тем было отмечено, что в отсутствие пиридоксина уменьшается липотропная активность самого холина и для того, чтобы липотропное действие его было полноценным, в пище должно находиться определенное количество пиридоксина (Гиэрги и Гольдблатт, 1940, и др.). Механизм этих связей не ясен. Следует иметь в виду, что на осуществление холином липотропного действия оказывает, как было отмечено выше, влияние группа незаменимых жирных кислот. Так как существует определенная зависимость между обменом пиридоксина и обменом этих незаменимых жирных кислот, возможно, что в каком-либо звене этих связей устанавливается также функциональная взаимозависимость между холином, пиридоксином и незаменимыми жирными кислотами.

Выше было указано, что цистин резко усиливает явления

холиновой недостаточности; имеются также данные, что холин предотвращает развитие явлений цистинового токсикоза (стр. 105). Вместе с тем исследования показали, что токсическое действие, вызванное цистином или большими количествами метионина, может быть смягчено пиридоксином. Весьма возможно, что последний факт объясняется наличием витамина В₆ (вероятно, в форме фосфопиридоксала) в энзиматической системе, участвующей в реакции десульфирования (А. Браунштейн и Р. Азарх).

Никотиновая кислота и холиновая недостаточность. Выше уже говорилось (стр. 26), что никотиновая кислота или ее амид, будучи введены в организм, подвергаются метилированию и выводятся из организма в форме N¹-метилникотинамида и N¹-метил-6-пиридон-3-карбоксиламида. Избыточно введенная никотиновая кислота выводится с мочой очень быстро: за три первых часа удаляется около 63% введенного количества (максимум к концу первого часа), а за 5 часов — до 90%.

Процесс метилирования происходит за счет имеющихся в организме ресурсов подвижных СН₃-радикалов. Если количество этих радикалов ограничено, может наступить «метильное голодание», так как в конкуренции за обладание метильными группами между никотиновой кислотой и другими рецепторами преимущество, повидимому, остается чаще всего за первой. Во всяком случае если в диету крыс вводить значительные количества никотиновой кислоты либо ее амида, то у животных, даже при достаточном содержании белка в диете (без холина), может развиваться жировая инфильтрация печени и ухудшиться течение «геморрагической дегенерации» почек. Эти явления служат, конечно, выражением истощения ресурсов активных метильных групп организма. Преимущественное положение никотиновой кислоты при конкуренции за обладание метильными группами особенно хорошо выступает в условиях полного либо белкового голодания. Как показали опыты, проведенные в нашей лаборатории, N¹-метилникотинамид продолжает выделяться с мочой и при белковом голодании, причем выведение его усиливается после нагрузок никотиновой кислотой и никотинамидом. Одновременно развивается жировая инфильтрация печени (Г. Черкес, 1952). Другими словами, никотиновая кислота является тем рецептором, на метилирование которого организм использует наличные метильные группы преимущественно перед образованием холина (и фосфолипидов). Как было показано в этих же исследованиях, N¹-метилникотинамид продолжает выводиться с мочой даже при полном голодании и, следовательно, процесс метилирования никотиновой кислоты продолжается, несмотря на полное лишение животного пищи. Само собой понятно, что как при белковом, так и при полном голодании метилирование протекает за счет СН₃-групп эндогенного происхождения.

Наряду со специфическим действием, у молодых крыс дефицит никотиновой кислоты не относится к недостаточности, а является следствием недостаточности новой кислотой аппетита.

Тем не менее Р. Азарх говорит о том, что дефицит никотиновой кислоты в пище определенно приводит к авитаминозу в случае никотиновой кислоты другого (холин). Т. Азарх и морских свинок не наблюдал у видов животных, в организме человека, метилникотинамид и свинки ресурсы метилирования никотина и не развита. Что же касается было указано (стр. 26) метильного обмена, выводится даже при особенности обмена, являются и обмен, так и обмен.

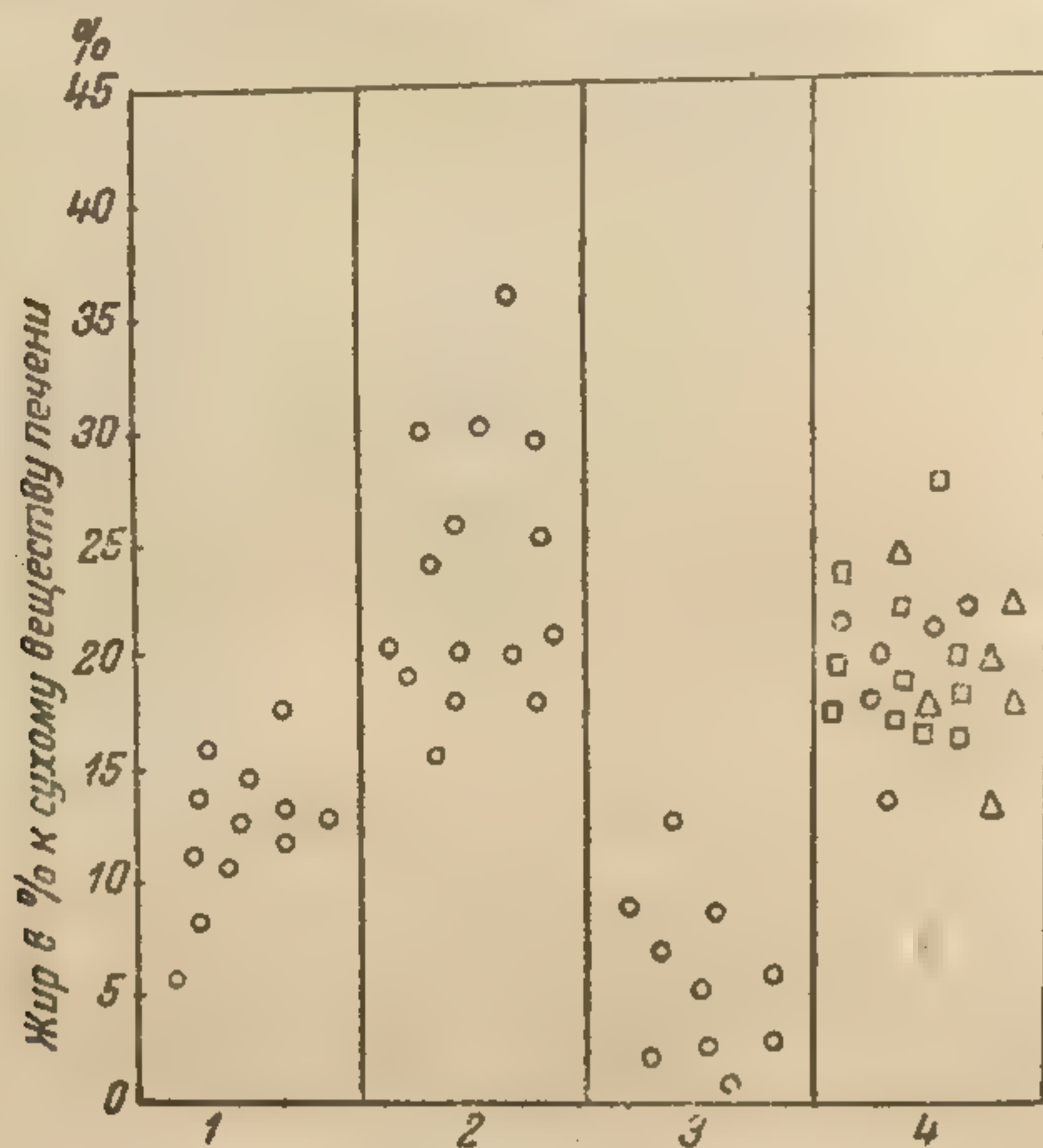
В полном соответствии с взаимотношением и обменом метильных групп, время как вызывается инфильтрация печени холином либо цистином, в то же время никотиновая кислота торможения ресурсов, быть предотвращено с гомоцистеином, выводится из пищи, должно метилирование должны быть обмен аминокислоты (тирозин) или гомоцистеина, чени предотвращает.

Наряду со специфическими проявлениями «метильного голодания», у молодых животных, получающих избыточное количество никотиновой кислоты, обнаруживается также торможение роста. Некоторые авторы считают, что эти нарушения роста не относятся к непосредственным проявлениям метильной недостаточности, а являются лишь результатом подавления никотиновой кислотой аппетита и уменьшения количества поедаемой пищи.

В полном соответствии с описанными представлениями о взаимоотношениях между обменом никотиновой кислоты и обменом метильных групп находятся следующие факты. В то время как вызванная никотиновой кислотой жировая инфильтрация печени у крыс может быть предотвращена метионином, холином либо бетаином и отягощена цистином либо гомоцистином, в то время как холин предотвращает и вызываемую никотиновой кислотой «геморрагическую дегенерацию» почек, торможение роста, обусловленное никотиновой кислотой, может быть предотвращено лишь метионином либо холином совместно с гомоцистином. Эта разница в действии отдельных факторов вытекает из того, что для обеспечения нормального роста пища должна либо содержать определенное количество самого метионина (как незаменимой аминокислоты), либо ею должны быть обеспечены условия для эндогенного синтеза этой аминокислоты (т. е. наличие в пище холина и гомоцистеина или гомоцистина); в то же время жировая инфильтрация печени предотвращается любым липотропным фактором. Как и

следовало ожидать, течение жировой инфильтрации отягощается как цистином, так и гомоцистином.

Введение с пищей избытка никотинамида при наличии в ней 18% казеина вызывает жировую инфильтрацию печени, но не приводит к развитию некрозов; если они и наблюдаются, то лишь изредка и в минимально выраженной степени. Объяс-



Диеты: 1 - белоксодержащая; 2 - безбелковая;
3 - безбелковая + 25 мг холина; 4 - безбелковая + 20 мг
холина: ○ + 50 мг никотиновой кислоты; □ + 70 мг
никотиновой кислоты; △ + 70 мг никотинамида

Рис. 10. Влияние, оказываемое на содержание жира в печени одновременным включением в безбелковую диету холина и никотиновой кислоты

няется это тем, что некрозы в основном развиваются при недостатке самих серосодержащих аминокислот, а не метильных радикалов метионина и не холина (стр. 69). Быть может при незначительном содержании казеина в пище некоторое количество метионина обеспечивает этот предохранительный эффект; возможно, он осуществляется и деметилированным S-содержащим остатком метионина.

Ярче всего отношения между никотиновой кислотой и холином выступают на фоне белковой недостаточности. Об этом говорит серия опытов, проведенных в нашей лаборатории и схематично представленных на рис. 10. Выше было указано, что исключение белка из пищи вызывает у экспериментальных

животных жировые некрозы, которые могут быть предотвращены холином. Если, однако, холин отсутствует, организм теряет способность к регенерации (Кес, 1950а).

Проведенные в течение голодания, «подвижных» и в пище значительного количества метилированных холина для образования жира, исходит ожирение.

Из этих данных следует, что целью введения холина, особенно в условиях недостаточности холина (необходимое количество холина (Л. Черкес, 1947) служит опытным путем. При экспериментальном накоплении жира в печени холина после дозирования, а затем

Все сказанное о холине, образующемся в нем, чтобы обеспечить нормальную функцию в нем.

Описанные выше эксперименты с новой кислотой и активными S-содержащими веществами, никотинамида, показывают, что здесь существует уменьшение жирного разложения, как уже было отмечено в организме.

Влияние новой недостаточности и кислоты и холина той же природы, что и мин В₁₂ в организме.

животных жировую инфильтрацию печени, развитие которой может быть предотвращено включением в безбелковую диету холина. Если, однако, в безбелковую диету включить, наряду с холином, никотиновую кислоту либо ее амид, то холин явно теряет способность предотвращать накопление жира (Г. Черкес, 1950а).

Проведенные опыты говорят о том, что в условиях белкового голодания, когда единственным экзогенным источником «подвижных» метильных групп служит холин, он при наличии в пище значительных количеств никотиновой кислоты предпочтительно используется в качестве донатора CH_3 -радикалов для метилирования этой кислоты, а не в виде цельной молекулы для образования фосфатидов. В результате этого и происходит ожирение печени.

Из этих данных вытекает, что в случаях, когда с лечебной целью вводятся значительные количества никотиновой кислоты, особенно если у больных можно предполагать белковую недостаточность (например, при пеллагре, при длительных колитах), необходимо, чтобы получаемая пища содержала достаточное количество источников «активных» CH_3 -радикалов (Л. Черкес, 1947б). В этом отношении предостережением могут служить опыты В. Ефремова, М. Разумова и А. Тихомировой. При экспериментальной пеллагре авторы не наблюдали у собак жировой инфильтрации печени, но обнаружили заметное накопление жира в печени и дистрофические изменения в почках после добавления к пеллагрозной диете сначала триптофана, а затем никотиновой кислоты.

Все сказанное лишний раз подчеркивает, что количество холина, образуемого эндогенно, обычно слишком недостаточно, чтобы обеспечить часто возникающую повышенную потребность в нем организма.

Описанные выше опыты, говорящие о способности никотиновой кислоты выключать из обмена значительные количества активных CH_3 -групп, позволяют понять механизм очень существенного явления, обнаруженного при изучении канцерогенных веществ. Было установлено, что включение в пищу никотинамида повышает восприимчивость экспериментальных животных к канцерогенам (Клейтон и Бауман). Нужно полагать, что здесь сказываются последствия вызванного никотинамидом уменьшения ресурсов активных CH_3 -групп и происходит вторичное развитие холиновой недостаточности. Последняя же, как уже говорилось, ведет к особо выраженной склонности организма к опухолевому росту.

Влияние фолиевой кислоты и витамина B_{12} на течение холиновой недостаточности. Холинсберегающее действие фолиевой кислоты и витамина B_{12} . Во второй главе была описана сущность той роли, которую играет фолиевая кислота и витамин B_{12} в обмене холина и метионина. Было указано, что орга-

низм (опыты проводились на крысах) способен к эндогенному синтезу активных CH_3 -радикалов и что этот процесс связан с физиологической функцией фолиевой кислоты и витамина B_{12} . Вместе с тем было установлено, что в тесной зависимости от функции этих двух «антианемических» витаминов находится процесс переметилирования, ведущий к эндогенному образованию метионина и холина.

Эти биохимические связи являются причиной того, что и фолиевая кислота, и витамин B_{12} в определенных условиях явно снижают потребность организма в холине. Сберегающий эффект этот был хорошо продемонстрирован в опытах, посвященных изучению «геморрагической дегенерации» почек.

Если в диете молодых крыс сохранить лишь очень незначительное количество холина (0,04%) либо метионина (0,128%), то у них, как известно, развивается характерная «геморрагическая дегенерация» почек. Включение в такую диету витамина B_{12} либо фолиевой кислоты резко снижает заболеваемость животных. Однако в то время, как повышение количества каждого из этих витаминов в отдельности не предотвращает заболевания полностью, совместное добавление к малым количествам холина (либо метионина) витамина B_{12} и фолиевой кислоты может свести поражаемость почек до нуля. Полностью заменить холин сба эти витамины, конечно, не могут, тогда как достаточные дозы одного только холина способны полностью предотвратить поражение почек (Шеффер, Сэмон и др., 1949, 1950). Витамин B_{12} обладает также явно выраженной способностью предотвращать развитие жировой инфильтрации печени у крыс при малобелковой диете, но он не предотвращает развития некрозов (Гиэрги и Розе, 1950).

Влиянием, оказываемым фолиевой кислотой и витамином B_{12} на течение холиновой недостаточности, следует, видимо, объяснить липотропную активность печеночного экстракта. Опыты показали, что неочищенный печеночный экстракт способен предотвращать жировую инфильтрацию печени, изменения ее клеток, а иногда даже некрозы, развивающиеся при недостатке в пище белка и служащие, следовательно, проявлением вторичной холиновой недостаточности. Эффективность печеночного экстракта в данном случае достигает почти эффективности холина. Нужно полагать, что липотропное действие печеночного экстракта связано здесь с наличием в нем фолиевой кислоты (может быть, фактора *L. citrovorum*) и витамина B_{12} .

Тесная связь обмена холина и метионина с функцией обоих «антианемических» витаминов имеет место и в организме птиц.

Если цыплятам в пищу, бедную метионином и витамином B_{12} , включить один только витамин B_{12} , рост их протекает очень медленно; если же, наряду с витамином B_{12} , добавлять также метионин, гомоцистин с бетаином либо один гомоцистин, рост

их быстро у
от одного го
бавления гом
и др., 1950).
функциональ
стина в мети

Тесной св
лиевой кисло
витамина яв
Как показал
ских витамин
ходимое для
ного развит
Точно так же
личество хо

Выше мы
в пищу зна
ровой инфи
сивности об
ние в диету
вой инфиль
ления проц
внимания
пиридином.
лированном
влияние ме
сикоза. Пр
15% казеин
ведения кр
сидазы (Д
витамина
ста; связан
догенный
к диете в
роста, веде
зы и пове

Способ
пиридином
дом в пол
быть мож
системы
Исклю
что жир
в случаях
кислоты
следован
является
ма в рез

их быстро улучшается. Без витамина В₁₂ рост улучшается от одного только метионина, но остается замедленным от добавления гомоцистина либо гомоцистина с бетаином (Джукс и др., 1950). Все эти опыты говорят о том, что витамин В₁₂ функционально связан с превращением в организме гомоцистина в метионин.

Тесной связью между обменом холина, витамина В₁₂ и фолиевой кислоты объясняется тот факт, что и у птиц оба эти витамина явно уменьшают потребность организма в холине. Как показали опыты, включение в диету двух «антианемических витаминов» может явно снизить количество холина, необходимое для обеспечения нормального роста цыплят, нормального развития у них оперения и образования гемоглобина. Точно так же витамин В₁₂ и фолиевая кислота уменьшают количество холина, необходимое для предотвращения перозиса.

Выше мы указывали, что токсикоз, вызванный включением в пищу значительных количеств глицина, сопровождается жировой инфильтрацией печени вследствие изменившейся интенсивности образования в ней фосфолипидов (стр. 108). Включение в диету фолиевой кислоты предотвращает развитие жировой инфильтрации; происходит это, вероятно, вследствие усиления процессов эндогенного образования холина. Большого внимания заслуживают данные, касающиеся интоксикации пиридином. После введения в организм он выводится в метилированном виде (стр. 28). Этим объясняется тормозящее влияние метионина на развитие вызываемого пиридином токсикоза. При добавлении пиридина (1%) к диете, содержащей 15% казеина, наблюдается торможение роста, уменьшение выведения креатина и снижение активности печеночной холиноксидазы (Дайннинг, Кейс, Парсонс, 1950). Добавление к пище витамина В₁₂ восстанавливает нарушенную интенсивность роста; связано это со способностью витамина В₁₂ усиливать эндогенный синтез метионина. Одновременное добавление к диете витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, помимо усиления роста, ведет также к восстановлению активности холиноксидазы и повышению выведения креатина.

Способность фолиевой кислоты активировать подавленную пиридином активность холиноксидазы служит еще одним доводом в пользу предположения об участии этой кислоты (либо, быть может, фолиновой кислоты) в структуре энзиматической системы холиноксидазы (стр. 18).

Исключительный интерес представляет то обстоятельство, что жировая инфильтрация развивалась в печени только в случаях добавления к пиридинсодержащей диете фолиевой кислоты и витамина В₁₂. Авторы всей этой серии исследований полагают, что ожирение печени в данном случае является выражением истощения метильных ресурсов организма в результате усиленного метилирования пиридина. Такое

предположение вполне вероятно, но доказанным его можно будет считать лишь тогда, когда будет установлено, что введение обоих «антианемических» витаминов действительно ведет к усиленному образованию и выведению метилированного пиридина. В описанных опытах такого учета не производилось. Что же касается повышенного выведения креатина, то пока трудно решить вопрос, можно ли и это явление рассматривать как результат усиленного метилирования.

Приведенные исследования устанавливают факт большого принципиального значения: количественная потребность организма в каждом из трех витаминов — холине, фолиевой кислоте и витамине B_{12} должна определяться с учетом наличия двух других.

Вопрос о влиянии, оказываемом холином и фолиевой кислотой на процесс образования ацетилхолина, рассматривается ниже.

Холин и кроветворение. Имеющийся экспериментальный материал и клинические наблюдения говорят о том, что физиологическая роль холина выражается также в его способности оказывать влияние на процессы кроветворения. Однако характер этого влияния остается неясным. Значительная группа исследований показала, что недостаток холина приводит к анемии, а при ряде анемических состояний введение его оказывает терапевтическое действие. Отношение холина к кроветворению подчеркивается также определенной функциональной связью его с действием фолиевой кислоты и витамина B_{12} — двух факторов, имеющих прямое отношение к процессам кроветворения. Еще в опытах Мак Киббина и его сотрудников (1944) было обнаружено, что в крови собак при недостаточном введении в их пищу холина уменьшается содержание гемоглобина. В дальнейшем было показано, что при недостатке холина уменьшается содержание гемоглобина в крови крыс (Энгель, 1948). В этих же опытах было обнаружено, что при недостатке белка в диете добавление холина также предупреждает развитие анемии.

Существенным было то, что развитие анемии в описанных случаях пищевой недостаточности предупреждалось также включением в диету метионина. Это обстоятельство позволяет ближе подойти к изучению механизма компенсирующего действия холина при недостатке белка. Дело в том, что метионин является одной из тех незаменимых аминокислот, которые необходимы для образования гемоглобина (метионин составляет 0,5% белков гемоглобина). Недостаток метионина в пище ведет поэтому к снижению содержания в крови гемоглобина, а включение его в диету при анемии, вызванной недостатком белка, стимулирует регенерацию белков крови, в том числе и гемоглобина.

Как уже упоминалось, недостаток метионина приводит к

лейкопении (с также наблюдением количеств 1937в). В на включение хо предотвращает холина, жировой инф теиноза умень

В упомяну анемии имел (норма для к что дополните метионина на догенного об благоприятные о способности рассмотрен в

Роль холин не только с е нина (и, следс в образовании. Нужно иметь столь тесно с тилирования, ние к кроветв ваемом на эр возможно, хот обмена, в кото подвижного м гема в гемогл в обмене одн или муравьи подвижного С ция ее связан бина. Доказан го, по углерод введения фоли ленное накопл Важно и то, также усилен ственной конц по себе являе ставляя 5,2% конец, иметь ную роль и в образовании к нии лейкоцито

лейкопении (стр. 14). При полном исключении белка из пищи также наблюдается анемия, сопровождающаяся резким снижением количества гемоглобина и лейкопенией (Л. Черкес, 1937в). В нашей лаборатории (М. Фершт) было показано, что включение холина в диету, полностью лишенную белка, не предотвращает развития анемии и лейкопении; то же количество холина, однако, предупреждает при апротеинозе развитие жировой инфильтрации печени и столь характерное для апротеиноза уменьшение размеров клеточных ядер.

В упомянутых уже опытах Энгеля эффект от холина при анемии имел место при наличии в пище 4,5—6,5% казеина (норма для крыс—около 18% казеина). Можно предполагать, что дополнительно вводимый холин, экономя расходование метионина на обеспечение метильными группами процесса эндогенного образования холина, тем самым создает более благоприятные условия для синтеза гемоглобина. Вопрос о способности холина «экономить» расходование белка был рассмотрен выше (стр. 101).

Роль холина в процессах кроветворения связана, вероятно, не только с его способностью сберегать расходование метионина (и, следовательно, белка) и не только с его участием в образовании лецитина, входящего в состав эритроцитов. Нужно иметь в виду, что фолиевая кислота и витамин B₁₂, столь тесно связанные с обменом холина и процессом переметилирования, имеют в то же время непосредственное отношение к кроветворению. Поскольку речь идет о влиянии, оказываемом на эритропоэз, связь этих веществ с обменом холина, возможно, хотя бы частично устанавливается в тех звеньях обмена, в которых фолиевая кислота, контролируя образование подвижного метила, стимулирует в то же время образование гема в гемоглобиновой молекуле. Фолиевая кислота участвует в обмене одноуглеродного остатка (муравьиного альдегида или муравьиной кислоты), являющегося предшественником подвижного CH₃-радикала (стр. 32), и в то же время функция ее связана с образованием порфиринового ядра гемоглобина. Доказано это опытами с введением в организм меченного по углероду муравьиного альдегида (HC¹⁴OON); после введения фолиевой кислоты в этих случаях наблюдается усиленное накопление в геме изотопа углерода (Плаут и др.). Важно и то, что в данных опытах одновременно происходит также усиленное накопление C¹⁴ в белках тканей с преимущественной концентрацией его в серине. Как известно, серин сам по себе является структурным компонентом гемоглобина, составляя 5,2% общего количества его аминокислот. Нужно, наконец, иметь в виду, что фолиевая кислота играет значительную роль и в синтезе пуриновых оснований, участвующих в образовании клеточных ядер, а следовательно, и в образовании лейкоцитов и молодых эритроцитов.

Таким образом, фолиевая кислота, участвуя в регуляции обмена муравьиной кислоты, контролирует тем самым, с одной стороны, биосинтез холина (синтез CH_3 -радикала, образование серина, из которого затем образуется этаноламин), с другой стороны, ее функция связана с синтезом гемоглобина (образование гема, образование серина). Наконец, фолиевая кислота способствует гемопоэзу, участвуя в синтезе пуриновых тел, необходимых для образования клеточных ядер. Возможно, что в местах скрещивания указанных звеньев обмена холина и фолиевой кислоты сказывается хотя бы отчасти роль холина в кроветворении.

Каков бы ни оказался в действительности механизм влияния холина на процесс кроветворения, некоторые, пока еще единичные, клинические наблюдения говорят о перспективности дальнейшего изучения возможности использования холина для терапевтических целей. Речь идет о злокачественной и о других формах мегалобластических анемий, при которых холин оказывал терапевтический эффект. Один из таких случаев относится к больному, которому несколько лет безрезультатно производились внутримышечные инъекции печеночного экстракта. Биопсия констатировала ожирение печени и костного мозга. В течение 16 дней больной получал внутривенно по 1 г солянокислого холина, и уже на 3-й день количество жира в костном мозгу уменьшилось в 10 раз. Затем последовало восстановление кроветворения, выразившееся в повышении числа ретикулоцитов, а также стойком увеличении количества эритроцитов и гемоглобина (Мусник и др.).

Имеется ряд других наблюдений, где применение холина оказывало выраженное терапевтическое действие при мегалобластических анемиях, также не поддававшихся действию препаратов печени. К числу таких случаев относятся наблюдения над больными злокачественной анемией, мегалобластической анемией беременных (Девис и Броун), анемией, сопровождавшей цирроз печени, и др. На основании этих разрозненных случаев создается впечатление, что холин, действительно, дает положительный терапевтический эффект при мегалобластических анемиях. Выражается это главным образом в том, что печеночный экстракт, не оказывавший до того действия, начинает после дачи холина обнаруживать терапевтический эффект. Вопрос о механизме, лежащем в основе этого влияния холина, нельзя считать решенным. В указанных выше наблюдениях Мусника введение холина уменьшало содержание жира в костном мозгу и в печени. Весьма вероятно, что удаление жира способствовало восстановлению нарушенной функции печени по обеспечению организма антианемическим фактором, а восстановленная функция костного мозга обеспечивала соответствующую реакцию его на действие гемопоэтических факторов.

Наконец, ментов, интер-
циями ацет-
холина Дев-
анемии. Он-
линовой акт-
ацетилхолин-
у человека.
экстракта, с
повышало в
содержание
между обм-
ние недост-
повышать
жать содер-
ственной а-
этой групп-
нервной с
анемию. Во-
Пока, к
щих о возм-
при анемиях
санные наб-
нейшим ис-
Витами-
чении из п-
тина разв-
в ней отсу-
ключение
ций печени
мин А. Им-
выведение
Отнош-
зывали на-
между об-
ми устано-
холина и
в бедную
всеми ост-
2,2% лим-
Добавлен-
ства сер-
токсикоза
токсикоза
вращает
Несом-
ду холин-
ди к дне

Наконец, привлекает внимание еще одна группа экспериментов, интерпретация которых пока еще невозможна. Инъекциями ацетилхолина и пероральным введением хлористого холина Девис (1946а) вызвал развитие у собак гиперхромной анемии. Он наблюдал у таких животных усиление «ацетилхолиновой активности» кровяной сыворотки. Такое же повышение ацетилхолина в крови отмечено и при злокачественной анемии у человека. Введение фолиевой кислоты либо печеночного экстракта, оказывая положительное влияние на картину крови, повышало в ней содержание холинэстеразы и снижало поэтому содержание ацетилхолина. Если учесть существование связи между обменом холина и функцией фолиевой кислоты, значение недостатка последней в генезе анемии и способность ее повышать содержание холинэстеразы, а следовательно, понижать содержание ацетилхолина (что обнаружено при злокачественной анемии), возникает вопрос о возможной роли всей этой группы соотношений в генезе тех нарушений со стороны нервной системы, которые сопровождают злокачественную анемию. Вопрос этот подлежит специальному изучению.

Пока, конечно, не следует переоценивать данных, говорящих о возможности использования холина для лечебных целей при анемиях. Однако результаты опытов на животных и описанные наблюдения на людях, несомненно, побуждают к дальнейшим исследованиям.

Витамин А и холиновая недостаточность. Когда при исключении из пищи холина и одновременном включении в нее каротина развивается жировая инфильтрация печени, витамин А в ней отсутствует (Поппер и Чинн). Нужно полагать, что исключение из пищи холина, наряду с нарушением других функций печени, нарушает также ее способность откладывать витамин А. Имеются, однако, указания, что при недостатке холина выведение из печени витамина А ускоряется.

Отношение холина к обмену железа и меди. Мы уже указывали на несомненную связь, существующую в организме между обменом холина и обменом марганца (стр. 85). Опытными установлено, что существует также связь между обменом холина и обменом железа и меди (Хегштедт и др.). Если в бедную холином и белком (8% казеина), но обеспеченную всеми остальными пищевыми компонентами диету включить 2,2% лимоннокислого железа, то у крыс развивается токсикоз. Добавление к этой диете нетоксичного самого по себе количества сернокислой меди (0,1%) усиливает проявление этого токсикоза. Увеличение содержания холина не превращает токсикоза, тогда как повышение содержания казеина предотвращает его.

Несомненно, что существуют также взаимоотношения между холином и медью. Добавление определенных количеств меди к диете с недостаточным содержанием холина уменьшает

количество жира, накапливающегося в печени. При наличии в пище холина медь откладывается в печени в больших количествах, чем при холиновой недостаточности. Для выяснения сущности этих взаимоотношений требуются дальнейшие исследования. Однако и полученные результаты опытов представляют интерес, поскольку они дают право предполагать, что процессы усвоения организмом железа и меди находятся в зависимости от содержания в пище белка и холина.

Холин пищи и образование ацетилхолина. Роль ацетилхолина как химического медиатора передачи нервных импульсов, естественно, побудила изучить вопрос о влиянии, оказываемом на его образование различным содержанием в пище холина. Если бы оказалось, что содержание холина в пище способно хотя бы в некоторой мере определять интенсивность образования ацетилхолина, то клиника приобрела бы возможность воздействовать на одну из основных функций нервной системы самим холином либо соответствующей диетой, содержащей его в достаточном количестве.

Исследования, проведенные в этом направлении, не дали пока определенных результатов. Тем не менее отдельные наблюдения говорят о том, что недостаток холина (и вообще источников подвижных метильных групп) может вызвать нарушение процесса образования ацетилхолина. Так называемый вагусный эффект у животных, в пище которых имелось недостаточное количество липотропных факторов, оказывался в ряде случаев гораздо менее выраженным, чем в случаях с достаточным обеспечением пищи липотропными факторами (Соландт и Бест). Исследователям удавалось также внутривенным введением холина восстанавливать в отдельных опытах нарушенный «вагусный эффект». Однако в литературе отсутствуют пока данные, которые говорили бы о дальнейшем развитии этих исследований, относящихся еще к 1939 г.

Неопределенность и непостоянство результатов, полученных в описанных опытах, следует прежде всего отнести за счет того, что даже при полном исключении из пищи холина и других источников подвижных метильных групп все же продолжается эндогенное образование его, хотя и в незначительных количествах. В тканях сохраняется связанный холин (лецитин) в количестве, во много раз превышающем необходимое для образования ацетилхолина. Кроме того, сама «ацетилхолиновая активность» зависит не только от количества ацетилхолина, а является результатом воздействия ряда факторов, влияющие которых к тому же может быть направлено в противоположные стороны. Самой существенной, конечно, является роль холинэстеразы.

Ацетилхолин, освобождаемый нервными окончаниями в период возбуждения, оказывает местное и кратковременное действие благодаря тому, что он на месте своего освобождения

быстро расщепляется гидролитическим ферментом холинэстеразой, содержащейся во всех тканях и находящейся также в крови. Именно это расщепление с образованием мало активного холина ограничивает физиологический эффект лишь местом возникновения ацетилхолина и предотвращает возможность воздействия на более обширные области организма. Освобожденный холин может быть вновь использован для синтеза ацетилхолина, причем процесс этого биологического ацетилирования осуществляется при участии холинацетилазы, которая обнаружена только в нервной ткани. Компонентом энзиматической системы ацетилирования является пантотеновая кислота; существенная роль в обеспечении синтеза ацетилхолина принадлежит также тиамину. Уксусная кислота, необходимая для образования ацетилхолина, является одним из продуктов углеводного обмена и образуется путем окисления пировиноградной кислоты; фосфорилированный же тиамин (дифосфотиамин) в качестве кофермента (кокарбоксилазы) участвует в окислении пировиноградной кислоты до уксусной и этим создает предпосылки для образования ацетилхолина. Поэтому одной из причин поражения нервной системы при В₁-авитаминозе является нарушение образования ацетилхолина (М. Корягина и М. Карлина; Х. Коштоянц, 1945, 1946, и др.).

На образование ацетилхолина, повидимому, могут оказывать влияние и другие витамины. Имеются данные, правда, требующие еще проверки, что, например, витамин С, а также некоторые витамины группы В и особенно витамин Е способствуют синтезу ацетилхолина, в то время как витамины А, D и К способны тормозить этот синтез. Наблюдения, проведенные пока лишь *in vitro*, показали, что некоторые структурные компоненты витамина Р способны тормозить действие холинацетилазы.

Приведенные данные свидетельствуют о большом числе и многообразии алиментарных факторов, которые могут влиять на интенсивность образования ацетилхолина в организме. Различное сочетание этих факторов может являться одной из причин непостоянства результатов опытов, проводимых с целью изучения влияния факторов питания на активность ацетилхолина. Наиболее существенное влияние на ацетилхолин оказывает холинэстераза, активность которой в свою очередь может зависеть от ряда алиментарных факторов, в том числе и от содержания в пище холина. Опыты установили (Хавкинс и Нишикавара), что диета с низким содержанием холина и других источников активных метильных групп (гиполипотропная диета) резко повышает активность псевдохолинэстеразы в печени и в плазме крови крыс-самцов; у самок такого подъема не наблюдается. Активность специфической холинэстеразы плазмы не меняется. Если же к гиполипотропной диете добавить холин, метионин либо бетаин, то активность

псевдохолинэстеразы плазмы возвращается к норме. Поскольку изменение активности псевдохолинэстеразы свойственно только самцам, нужно считать, что гиполипотропная диета не является непосредственной причиной этого подъема ее активности. Женский половой гормон обладает, как правило, нерезко выраженными липотропными свойствами. Механизм повышения активности псевдохолинэстеразы не выяснен. Следует, однако, напомнить о ряде исследований, показавших, что основным местом образования холинэстеразы является печень и что ее активность в плазме человеческой крови зависит главным образом от активности псевдохолинэстеразы. Учитывая то обстоятельство, что недостаток в пище холина и других источников активных метильных групп приводит к нарушению функций печени, можно предположить, что именно эти нарушения и связаны с изменением активности псевдохолинэстеразы.

Активность холинэстеразы может также колебаться в зависимости от воздействия ряда других пищевых факторов. Одним из таких факторов является тиамин. Опыты показали, что тиамин не только способствует синтезу ацетилхолина (участие кокарбоксилазы в образовании уксусной кислоты), но что он также тормозит активность холинэстеразы (И. Книпст и др.). Наблюдавшееся Н. Аносовым снижение количества ацетилхолина в крови людей, страдающих В₁-авитаминозом, вероятно, являлось результатом нарушенного синтеза ацетилхолина и повышенного его расщепления. Поэтому-то эзерин, тормозящий действие холинэстеразы, и оказывал благоприятный терапевтический эффект при В₁-авитаминозе (Н. Аносов).

Наконец, имеется ряд экспериментальных данных, а также наблюдений на людях, говорящих о существовании определенных соотношений между холином, активностью холинэстеразы и фолиевой кислотой, причем намечается также связь этих отношений с генезом анемии. Как было указано выше, инъекциями ацетилхолина, а также пероральным введением хлористого холина можно, видимо, вызвать развитие гипохромной анемии у собак. После введения заболевшим животным 200 мг хлористого холина сыворотка у них начинает проявлять «ацетилхолиноподобную» активность (Девис, 1946а). Интересно, что у больных со злокачественным малокровием также отмечается повышенное содержание в крови ацетилхолина. В то же время в сыворотке анемизированной собаки было обнаружено уменьшение активности холинэстеразы; вероятно, оно явилось причиной повышения ацетилхолиновой активности.

Лечение экспериментальных животных печеночным экстрактом либо фолиевой кислотой повышало активность холинэстеразы и соответственно снижало ацетилхолиновую активность сыворотки. Точно так же введение больным со злокачествен-

ным малокровием фолиевой кислоты или печеночного экстракта, наряду с улучшением картины крови, приводило к снижению содержания в ней ацетилхолина. Наконец, опыты показали, что печеночный экстракт и фолиевая кислота повышают активность холинэстеразы *in vitro*: инкубация кровяной сыворотки человека или собаки с фолиевой кислотой либо с печеночным экстрактом вызывает повышение активности холинэстеразы сыворотки. Чрезвычайно интересно, что в соответствии с указанными фактами прием здоровыми людьми вместе с пищей фолиевой кислоты (5—7,5 мг) также повышает в течение 5 часов активность сывороточной холинэстеразы (Девис, 1946). Механизм всех указанных отношений и их связь с фактами, описанными Хавкинсом и Нишикавара, остаются невыясненными. С исследованиями этих авторов они, видимо, находятся в некотором противоречии. Следует, однако, иметь в виду, что в противоположность исследованиям Хавкинса и Нишикавара в опытах Дэвиса отсутствуют указания на вид холинэстеразы, при исследовании которой были получены описанные им факты. Между тем опыты, проведенные с псевдохолинэстеразой, могут привести к результатам, отличным от тех, какие получаются с истинной холинэстеразой.

Таким образом, мы пока располагаем лишь рядом интересных фактов, истинное значение которых должно быть раскрыто дальнейшими исследованиями. Возможно, что расшифровка интимной стороны всех этих фактов позволит установить генез изменений в нервной системе, столь часто сопутствующих злокачественному малокровию.

Вопрос о взаимоотношениях между ацетилхолином и холином возникает еще по одному поводу. Ряд исследований дает основания полагать, что ацетилхолин играет определенную роль в развитии явлений воспалительной реакции. Д. Альперн отметил появление ацетилхолина в очаге воспаления через 15—20 минут после начала развития воспалительной реакции, причем, чем интенсивнее протекала эта реакция, тем скорее обнаруживался ацетилхолин в крови, оттекающей от воспалительного очага. В связи с этим особое значение приобретает то обстоятельство, что ацетилхолин угнетает явления фагоцитоза. Поскольку, однако, в тканях ацетилхолин расщепляется холинэстеразой на холин и уксусную кислоту, заслуживают внимания опыты Р. Липшица, показавшего, что решающее значение в угнетающем действии ацетилхолина на фагоцитоз принадлежит именно холину.

Дальнейшие исследования в этом направлении должны помочь выявить путь, по которому нервная система оказывает влияние на процесс фагоцитоза, а также и на некоторые проявления иммунитета.

ХОЛИН И ОРГАНЫ ВНУТРЕННЕЙ СЕКРЕЦИИ

Холин и щитовидная железа. Влияние гипотиреоза. Впервые влияние гормона щитовидной железы на течение процессов метилирования стало изучаться в связи с образованием креатина. Первоначальные наблюдения давали основание считать, что образование креатина связано с функцией тироксина. Дальнейшие исследования (К. Кратилова и др.), однако, показали, что после введения тиреоидэктомическим животным гликоциаминна содержание креатина в мышцах увеличивается и появляется даже креатинурия.

Следовательно, тиреоидэктомия не нарушает процесса метилирования гликоциаминна.

Совершенно иными представляются отношения щитовидной железы к процессам метилирования, связанным с образованием холина и с развитием симптомов метильной недостаточности (при недостатке холина и метионина). Наиболее существенно здесь то, что вещества, которые подавляют образование тироксина (тиоурацил, 6-пропилтиоурацил, 2-аминотиазол), тормозят также развитие цирроза печени, возникающего при недостатке холина (Гиэрги и Гольдблатт, 1945). Интересно, что эти вещества (тиоурацил, парааминобензойная кислота), предотвращая у лишенных холина животных развитие цирроза и некроза, не предохраняют в то же время от жировой инфильтрации.

Поскольку циррозу всегда предшествует жировая инфильтрация, возможно, что выключение функции щитовидной железы тормозит именно процесс развития соединительной ткани, следующий за жировой инфильтрацией печени при лишении животных холина. Отсюда возникает тот на первый взгляд парадоксальный вывод, что цирроз алиментарного происхождения может развиваться лишь при нормально функционирующей щитовидной железе.

Впрочем, выключение функции щитовидной железы может, видимо, иногда предотвращать и жировую инфильтрацию печени. Это, например, имело место в опытах Шиплей и др., в которых тиреоидэктомия предохраняла от накопления жира в печени у животных, диета которых лишена была холина.

Пока нельзя еще решить вопрос о причине противоречий между результатами опытов различных авторов. Весьма возможно, что здесь играет роль способ выключения функции щитовидной железы (тиреоидэктомия либо действие соответствующих препаратов).

Существенно и то, что сама по себе гипофункция щитовид-

ной железы не всегда одинаково отражается на состоянии печени. Последнее находит выражение в том, что действие, оказываемое на печень тиюрацилом, также не всегда одинаково. Весьма возможно, что существенное значение имеет состав пищевого режима подопытных животных и особенно содержание в нем белка.

Согласно исследованиям, проведенным в нашей лаборатории, при блокаде функции щитовидной железы тиюрацилом белковый компонент пищи оказывает влияние на содержание жира в печени. При наличии достаточного количества белка тиюрацил способствует накоплению жира в печени крыс, в отсутствие же белка он приводит к снижению содержания жира, особенно в случаях, когда тиюрацил начинают вводить за неделю до выключения белка из рациона (Г. Черкес, 1950б). В полном соответствии с этим тиреоидэктомия в опытах других исследователей приводила к накоплению жира в печени у собак в случаях, когда их диета была богата белком. Проведенные в нашей лаборатории опыты вместе с тем показали, что блокада функции щитовидной железы усиливает интенсивность тормозящего эффекта, оказываемого холином на накопление жира в печени при апро-теинозе. Наконец, было установлено, что блокада функции щитовидной железы не нарушает использования CH_3 -групп метионина для эндогенного образования холина, т. е. не выключает процесса переметилирования. Действительно, если исключить из диеты белок и ввести одной группе крыс 0,3% метионина, другой — 0,3% метионина и 0,1% тиюрацила, а третью группу оставить без этих дополнительных включений, то наименьшее количество жира окажется в печени крыс второй группы (Г. Черкес, 1950б). Объясняется это, вероятно, следующим.

Активные CH_3 -радикалы вводимого с пищей метионина, несмотря на блокаду функции щитовидной железы, обеспечивают эндогенное образование холина. В присутствии же тиюрацила липотропное действие холина, как уже было указано, усиливается. Поэтому эффект от введения одного метионина по сравнению с полученным от метионина с тиюрацилом оказывается менее выраженным.

Результаты этих опытов объясняют приведенный выше интересный факт, что дача тиюрацила явно задерживает развитие экспериментального алиментарного цирроза печени и что этот эффект усиливается при добавлении метионина (Гиэрги и Гольдблатт, 1945).

В близкой связи с описанными данными находятся результаты опытов, проведенных у нас в лаборатории С. Аптекарь. Опыты эти показали, что явления гипертрофии щитовидной железы и характерные гистологические изменения, обычно возникающие в ней после дачи тиюрацила, становятся гораздо

менее выраженными при исключении из пищи белка. Включение в безбелковую диету одного только метионина либо холина обеспечивает развитие столь же выраженной реакции со стороны щитовидной железы (вес ее и микроструктура), какая наблюдается при достаточном содержании белка в диете. Так как действие метионина и холина было идентичным, ведущая роль в этом отношении, видимо, принадлежит холину; метионин же в данном случае, вероятно, обеспечивает своими «подвижными» CH_3 -радикалами эндогенный синтез холина.

Поскольку тироурацил применяется с лечебной целью при гиперфункции щитовидной железы, при которой белковая часть пищевого рациона больного играет существенную роль, описанные результаты экспериментов заслуживают проверки в клинике.

Все эти многообразные факты, обобщение которых не всегда еще возможно, говорят о вероятной роли гормона щитовидной железы в осуществлении одного из звеньев процесса трансметилирования и о возможном значении нарушений этой функции тироксина в генезе определенных патологических процессов. Возможно, что для расшифровки этой проблемы в целом нужно учитывать результаты исследований Б. Гольдштейна и его сотрудников (1946), предполагающих, что одной из функций гормона щитовидной железы является его участие в разрыве тиоэфирных связей в белках, в освобождении вследствие этого SH-групп и одновременном их окислении. Участвуя в разрыве тиоэфирных связей, гормон щитовидной железы, по мнению Б. Гольдштейна, тем самым принимает участие в процессах трансметилирования.

Интересно, что гормон щитовидной железы функционально, видимо, связан с процессами не только переметилирования, но и дезаминирования.

Во всяком случае нарушение процессов дезаминирования в печени у крыс, вызванное малобелковой диетой (следовательно, бедной метионином), быстро восстанавливается введением препарата щитовидной железы (А. Азявчик).

Поскольку гипofункция щитовидной железы тормозит развитие цирроза печени алиментарного происхождения, возникает вопрос, не зависит ли развитие жирного цирроза при дистрофии в какой-либо степени от функции щитовидной железы.

В нашей лаборатории при апротеннозе были обнаружены явные атрофические изменения в щитовидной железе (С. Аптекар). Это же наблюдалось М. Сергеевой и при малом содержании белка в пище. Дистрофия, представляющая проявление комбинированной пищевой недостаточности, при которой на первый план все же выступают последствия белковой недостаточности, также часто сопровождается атрофическими явления-

ми со стороны щитовидной железы. Жирный цирроз, как следует из наблюдений И. Давыдовского и С. Вайля, относительно редко наблюдается при тяжелых формах нарушений питания. Поэтому-то и возникает вопрос, не являются ли различия в изменениях щитовидной железы при нарушениях питания одной из причин непостоянства развития при них цирроза. Это особенно относится к последствиям разнообразных форм расстройств питания детского возраста. Действительно, щитовидная железа при дистрофии чаще представляет картину выраженной атрофии: фолликулы уменьшаются, эпителий становится мелким, коллоид исчезает. Эти изменения, однако, обнаруживаются далеко не во всех случаях: в ряде из них железа не представляет отклонений от нормы (В. Гаршин, Н. Краевский).

В связи с приведенными фактами было бы интересно установить, не остается ли без изменений щитовидная железа именно в тех случаях нарушений питания, когда развивается цирроз.

Холин и гипертиреоз. Клиника располагает большим количеством фактов, говорящих о нарушениях функции печени при гипертиреозах. Некоторые авторы считают, что тиреотоксическая жировая инфильтрация и цирроз печени обязаны своим происхождением истощению и организму ресурсов холина и инозита, вызванному повышением обмена. Однако каких-либо конкретных фактов и пользу такого взгляда не приводилось. В противоположность наблюдениям, проведенным на больных людях, экспериментальный гипертиреоз сопровождается поражением печени лишь при определенных условиях. К числу таких условий относится аноксия, действие некоторых печеночных ядов (например, хлороформа) и действие некоторых возбудителей инфекционных заболеваний. Наряду с этим, тиреотоксикоз может вызвать расстройства функции печени и при нарушениях пищевого режима. В первую очередь здесь речь идет о недостатке белка, о недостатке серосодержащих аминокислот и о недостатке холина.

Кормление щитовидной железой ускоряет смерть животных, диета которых лишена холина; в тех же случаях, когда из-за недостатка холина развилась жировая печень, животные, как это ни парадоксально, становятся более резистентными к развитию тиреотоксикоза (Хандлер и Фоллис, 1948). Некоторые авторы приписывают тироксину даже способность усиливать липотропные свойства холина. В тех опытах, где тиреотоксикоз ускорял наступление смерти лишенных холина животных, в печени последних содержалось лишь незначительное количество жира и не наблюдалось ни некрозов, ни фиброза (Хандлер и Фоллис, 1948). Противоположные результаты наблюдались, однако, в нашей лаборатории, когда речь шла о вторично возникающей холиновой недостаточности, вызы-

ваемой исключением из пищи белка. В этих случаях, как было указано, в печени развивается жировая инфильтрация, предотвращаемая включением в диету холина. Включение ■ пищу, наряду с холином, щитовидной железы ослабляло в известной мере липотропное действие холина (Г. Черкес). Результаты этих опытов находятся, таким образом, в полном соответствии с фактами, описанными выше. Если выключение функции щитовидной железы усиливает липотропное действие холина, то закономерным является то, что дача щитовидной железы его ослабляет.

В заключение следует отметить, что приведенные в данной главе экспериментальные материалы не всегда позволяют делать определенные выводы, так как во многих опытах недостаточно четко отграничены данные, касающиеся влияния щитовидной железы на течение холиновой недостаточности, от данных, относящихся к влиянию холина на проявления гипотиреоза и гипертиреоза. Особенно осторожно следует оценивать выводы из опытов, в которых, исходя из характера влияния, оказываемого на обмен холина экспериментальным гипотиреозом или гипертиреозом, делаются непосредственные заключения о формах связи обмена холина с функцией щитовидной железы в физиологических условиях. В условиях опыта вводятся обычно столь значительные количества гормона щитовидной железы, которые позволяют говорить лишь о моделях или о фармакодинамическом эффекте.

Влияние гормона надпочечников, гипофиза и половых желез на проявления холиновой недостаточности. Исследования, посвященные выяснению отношений этих инкреторных желез к обмену холина и к проявлениям холиновой недостаточности, касались в основном влияния, оказываемого удалением этих желез на изменения в печени, вызванные холиновой недостаточностью.

Поэтому лишь с очень большими оговорками можно переносить данные о влиянии, оказываемом тем или иным гормоном, на функцию холина ■ целом организме.

Надпочечник. В то время как по данным одних авторов адреналэктомия не отражается на течении холиновой недостаточности, у других адреналэктомия вела к уменьшению количества жира в печени (Шиплей ■ др.). Особенно выражено было торможение жировой инфильтрации печени у самцов.

Существенный интерес представляет то, что недостаток холина, так же как и недостаток белка, уменьшает интенсивность образования адренокортикального гормона (Хандлер и Бернхейм, 1950). Идентичность последствий обеих этих форм пищевой недостаточности находит объяснение ■ результатах наших опытов, установивших, что белковая недостаточность ведет к эндогенной холиновой недостаточности (стр. 97).

Гипофиз.
ние жира в п
и др.). С др
в печени при

Отношения
влияния при
в печени у с
мок (Шипле
чем у эстр
эти свойства
метно усили
ствии с эти
в селезенку
тарного цир
цирроза, та
ложность э
жировую ин

К много
способность и
некоторых
пищевой н
вировать э
си четыре
белком (а
ном, т. е.
вают утра
бавление
дохраняю
эстрон со
ления ци
ность печ
ливать (с
теральны
тропный
чет за со
ся печен

Липо
имеет ме
ствия в
гипофиз

Вопр
ные опи
еще не

Гипофиз. После гипофизэктомии явно замедляется накопление жира в печени у животных, лишенных холина (Шиплей и др.). С другой стороны, холин тормозит накопление жира в печени при гипофиз- и тиреоидэктомии.

Отношение к половым железам. Кастрация не оказывала влияния при холиновой недостаточности на отложение жира в печени у самцов и усиливала жировую инфильтрацию у самок (Шиплей, Чудзик и Гиэрги). Последнее связано с наличием у эстрогена липотропных свойств. Хотя у самого эстрогена эти свойства выражены нерезко, тем не менее он способен заметно усиливать липотропное действие метионина. В соответствии с этим в ряде опытов имплантация пилюль с эстроном в селезенку кастрированных самок смягчала течение алиментарного цирроза печени, заметно уменьшая как число случаев цирроза, так и интенсивность его проявления. В противоположность этому тестостерон (тестостеронпропионат) отягощает жировую инфильтрацию и усиливает развитие цирроза.

К многочисленным функциям печени относится и ее способность инактивировать эстрогенный фактор. Под влиянием некоторых токсических веществ, а также некоторых форм пищевой недостаточности печень теряет способность инактивировать эстрогенный фактор. Таково, например, действие смеси четыреххлористого углерода и алкоголя. Диета, бедная белком (а следовательно, и метионином) или бедная холином, т. е. диеты, нарушающие функцию печени, также вызывают утрату печенью способности инактивировать эстрон. Добавление к указанным диетам метионина оказывает явно предохраняющее действие и способность печени инактивировать эстрон сохраняется; частичный эффект возможен и от добавления цистина. В тех случаях, когда инактивирующая способность печени уже нарушена, метионин способен ее восстанавливать (Гиэрги, 1945). В то время как пероральным и парентеральным введением эстрогена почти всегда достигается липотропный эффект, имплантация его в печень в капсулах не влечет за собой липотропного действия, так как он инактивируется печенью.

Липотропный эффект эстрогена осуществляется тогда, когда имеет место и эстрогенный эффект, причем механизм его действия внепеченочный; возможно, что он осуществляется через гипофиз.

Вопрос о том, существуют ли в клинике факты, равнозначные описанным данным экспериментальной патологии, пока еще не решен.

ПРИМЕНЕНИЕ ХОЛИНА С ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ И ЛЕЧЕБНОЙ ЦЕЛЬЮ

ИССЛЕДОВАНИЯ, ПОСВЯЩЕННЫЕ РАЗРАБОТКЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОБ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ОРГАНИЗМА АКТИВНЫМИ CH₃-ГРУППАМИ

Была изучена возможность использования холиновых нагрузок. Однако при пероральном введении значительных количеств холина содержание последнего не увеличивается ни в моче здоровых людей, ни при заболеваниях печени и желчных путей. Холин в результате воздействия кишечной флоры превращается в триметиламин и в такой форме за 24 часа выводится около $\frac{2}{3}$ введенного холина.

Гораздо эффективнее были результаты, полученные при изучении интенсивности образования фосфолипидов. Для этой цели внутримышечно вводился радиоактивный фосфор и путем учета радиоактивности фосфолипидов плазмы крови определялась интенсивность их синтеза. Было установлено, что у больных циррозом печени после однократной дачи холина или метионина (10 г) быстро интенсифицируется синтез фосфолипидов. Между тем у здоровых людей и у больных инфекционным гепатитом интенсивность синтеза не менялась (Кейер и Корнатцер). Так как в эксперименте на животных липотропные вещества интенсифицировали синтез фосфолипидов в печени лишь при холиновой недостаточности и не оказывали такого эффекта у здоровых животных (Артом и Корнатцер), можно полагать, что при циррозе у человека возникает холиновая недостаточность. Описанным фактам вполне соответствует то обстоятельство, что холин оказывает благоприятный эффект при применении его с терапевтической целью при циррозе и не оказывает заметного влияния при гепатите.

Были сделаны попытки использовать для целей функциональной диагностики способность организма человека образовывать из гликоциамин креатин. Больным, страдающим острым гепатитом, вводился перорально гликоциамин и определялось содержание креатина в крови. Наблюдения показали, что количество его нарастало, но степень нарастания не отличалась от наблюдаемой у здоровых. Таким образом, при остром гепатите способность печени метилировать гликоциамин, видимо, не изменяется. Во всяком случае для учета функциональной способности печени при гепатите эта проба пока не может быть рекомендована.

Наконец, в опытах на собаках изучалось, как может по-

влиять недостаток холина или избыточная дача его на выведение мочой креатинина и N¹-метилникотинамида. Оказалось, что ни недостаток, ни избыток холина не изменяют ни количества выводимого креатинина, ни выведение метилированных дериватов никотиновой кислоты по отношению к количеству ее, введенному пищей (Мак Киббин и др. 1945a).

Таким образом, подобная постановка опытов не дает возможности определять состояние метильных ресурсов в организме.

ПРИМЕНЕНИЕ ХОЛИНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПИЩЕВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Терапия холиновой недостаточности. При экспериментальном изучении патологических процессов задача исследователя не ограничивается одним воссозданием патологической картины; она заключается также в разработке путей, которые могли бы обеспечить полную ликвидацию возникающего патологического процесса. Возможность эффективно использовать в клинике данные эксперимента является лучшим критерием их полноценности. С этой точки зрения изложенные выше данные, относящиеся к физиологической роли холина и к изучению экспериментально вызванных последствий холиновой недостаточности, являются еще далеко не исчерпывающими. Мы пока находимся на начальном этапе применения холина в экспериментальной терапии и использования полученных данных в клинике человека. Тем не менее определенная эффективность полученных результатов делает, как будет видно из дальнейшего, проблему применения холина для терапевтических целей перспективной и заслуживающей дальнейшей разработки.

Однако успех экспериментальной и клинической терапии имеет еще другое, более общее значение. И. П. Павлов (1899) говорил, что «экспериментальная терапия в своей сущности есть проверка физиологии». Эффективность терапевтических мероприятий, разрабатываемых на основе данных экспериментальной патологии, является прекрасным критерием правильности выявленных физиологических закономерностей. Тем не менее при оценке полученных результатов не следует полагать, что патологический процесс, вызванный недостатком холина, может быть во всех случаях излечен самим же холином; особенно это касается далеко зашедших случаев. Это относится к последствиям недостатка и всех других пищевых факторов. Нужно помнить, что при патологических процессах самое использование организмом пищевых факторов может происходить не так, как в норме, когда эти факторы применяются с профилактической целью. Действительно, в предыдущих главах неоднократно указывалось, что холин, метионин

и казеин могут оказывать тормозящее влияние на развитие синдрома, вызванного холиновой недостаточностью. Тем не менее, обеспечивая высокий профилактический эффект, липотропные факторы далеко не всегда оказывают столь же полноценный терапевтический эффект. На значительном материале Гиэрги и Гольдблатт (1949а) показали, что холин, а также метионин и казеин могут ликвидировать не только жировую инфильтрацию печени, не только могут восстанавливать ее структуру, но что обратному развитию могут подвергнуться также некротические очаги, цирроз и, возможно, цероидный пигмент. Терапевтический эффект сказывается и в отношении половых органов. При холиновой недостаточности мужские половые железы у крыс сильно изменены; у животных же, подвергшихся лечению холином, эти изменения отсутствовали. Однако в этих опытах терапевтический эффект был достигнут только у части экспериментальных животных, у других возникшие изменения остались необратимыми. В отношении цирроза печени остался нерешенным вопрос, происходит ли в этих случаях действительно исчезновение соединительной ткани либо имеет место только резкое ее растяжение и истончение.

Относительно легко восстанавливаются нарушения, возникающие в зубной железе, причем иногда это восстановление происходит даже спонтанно, без включения в диету холина. Повторная либо хроническая холиновая недостаточность ускоряет возрастную инволюцию зубной железы. Самыми устойчивыми, видимо, являются изменения, возникающие в почках (об этом подробно говорилось в седьмой главе).

В экспериментах лучший эффект достигался комбинированной терапией. Наиболее эффективной оказалась в опытах Гиэрги и Гольдблатта совместная дача казеина с метионином. В качестве одной из форм комбинированной терапии успешно используется также совместное применение холина и инозита, причем эти наблюдения относятся не только к опытам на животных; эффективными оказались и результаты наблюдений проведенных в клинике.

Поскольку включение в пищу витамина B_{12} и фолиевой кислоты уменьшает потребность организма в холине, оба эти витамина усиливают терапевтический эффект холина. Профилактический и терапевтический эффект холина усиливает также печеночный экстракт, поскольку он содержит оба «антианемических» витамина. Наконец, в ряде случаев удается наблюдать благоприятный результат от тироурацила, блокирующего функцию щитовидной железы. Он может не только усилить действие холина и метионина, но и сам по себе оказать терапевтический эффект. Эффект этот обычно выражается в воздействии на жировую печень при холиновой недостаточности и при апротейнозе (см. стр. 142).

В подавляющем большинстве экспериментов степень вос-

становления развившихся изменений печени рассматривалась в качестве показателя терапевтического действия. Однако с непостоянным, правда, успехом было испытано также влияние терапии на изменения в почках и на развитие анемии (как указано было в соответствующих главах). В главе девятой приведены были факты, касающиеся применения холина при экспериментальном атеросклерозе.

Что касается вопроса о холиновой недостаточности у человека, то пищевой режим его обычно исключает, видимо, возможность развития первичной холиновой недостаточности, холинового моноавитаминоза. Впрочем, некоторые авторы считают, что недостаток холина может иметь место и в пище человека. Пока в клинике таких случаев все же не выявлено, и в патологии человека мы встречаемся обычно только со вторично возникающими формами холиновой недостаточности. Чаще всего это имеет место при белковой недостаточности, о чем речь была в главе шестой.

Применение холина при белковой недостаточности и при общем голодании. В сложном синдроме, развивающемся при исключении из пищи белка либо при его недостатке, некоторые наиболее яркие симптомы вызываются вторично присоединяющейся холиновой недостаточностью; они проявляются преимущественно описанными выше изменениями со стороны печени (стр. 97). Исследования, проведенные у нас в лаборатории, показали, что применение холина как перорально, так и парэнтерально способно в этих случаях ликвидировать возникшую у крыс жировую инфильтрацию печени (Г. Черкес, 1949).

В тех случаях, когда жировая инфильтрация и даже цирроз печени развиваются в результате недостаточного содержания белка в пище у человека, применение холина также, видимо, может дать положительный терапевтический эффект (например, в наблюдениях Кутумбиях). Правда, количество подобных наблюдений пока очень ограничено. Нужно полагать, что при тех формах расстройств питания у детей, которые сопровождаются вторично присоединяющимся апротеинозом и в синдроме которых нарушения функции печени обычно занимают центральное место, применение холина особенно показано. Однако соответствующих наблюдений в этом направлении пока еще не проведено.

Мы уже указывали на то, что применение холина при жировой инфильтрации печени эффективно только в тех случаях, когда жир происходит не из жировых депо (С. Лейтес, 1947). Если жир накапливается в печени при общем голодании, основная масса его происходит именно из депо. Поэтому эффект от применения холина здесь непостоянен, выражен мало и различен у животных разного вида.

ПРИМЕНЕНИЕ ХОЛИНА И МЕТИОНИНА ПРИ ИНТОКСИКАЦИЯХ

При ряде заболеваний печени, особенно при токсических поражениях, картина изменений в ней (жировая инфильтрация, цирроз, некрозы, изменения ряда функциональных проб и др.) весьма сходна с проявлениями холиновой и метиониновой недостаточности. Поэтому было сделано много попыток испытать в опытах на животных и в клинике эффективность применения холина и метионина с лечебной целью не только при непосредственных последствиях холиновой и метиониновой недостаточности, но и при других поражениях печени. В настоящее время трудно еще дать окончательную оценку результатов применения холина и метионина с лечебной целью. Хотя имеющиеся наблюдения говорят о перспективности этого вида терапии, тем не менее требуется еще дальнейшее уточнение как самых форм применения этих липотропных факторов, так и показаний к нему. В ряде случаев не всегда удается провести грань между специфической терапевтической активностью холина и активностью метионина. Последний же является не только источником метильных групп, но и незаменимой серосодержащей аминокислотой, играющей существенную роль в общей динамике обмена белков.

Как показали опыты, приведенные в первой главе, на определенных этапах белкового обмена устанавливается тесная связь между обменом серосодержащих аминокислот (как и обменом серина и глицина) и обменом холина. Поэтому введенный в организм метионин может оказывать влияние сам по себе и как источник подвижных метильных групп. Различный эффект, получаемый при применении метионина и холина, несомненно, связан с различием механизмов действия обоих липотропных факторов.

Наконец, в ряде случаев исследователи для достижения профилактического и терапевтического эффекта включали в диету белок. Таким путем они рассчитывали достигнуть либо комбинированного действия от вводимого холина и от содержавшегося в казеине метионина или предполагали создать более выгодный общий фон для применения липотропных факторов. В этих случаях анализ полученных данных и отнесение эффекта за счет действия одного какого-либо фактора становятся еще более затруднительными.

Исследования показали, что белковая недостаточность заметно повышает чувствительность печени к ряду ядов и что метионин так же, как и совместное введение цистина и холина, явно повышает резистентность к ядам, особенно поражающим печень. Речь идет о хлороформе, четыреххлористом углероде, дихлорэтаноле, тринитротолуоле и о таких препаратах, как арсфенамин, мафарсен и др. Таким образом, это касается ядов, с которыми можно встретиться на некоторых производствах

либо которые в определенных дозировках используются в качестве лекарственных средств. Холин и особенно метионин были испытаны как в опытах на животных, так и для лечения людей в случаях поражения печени, вызванного воздействием указанных ядов.

Холин и метионин при интоксикации хлороформом. Вызываемые хлороформом некрозы печеночной ткани, приобретающие у собак особенно резко выраженные формы при белковой недостаточности, предотвращаются метионином либо комбинацией холина с цистином; менее эффективно применение одного цистина (Миллер и Уиппл, 1940, 1942). Профилактическое действие может быть достигнуто также в том случае, если холин с цистином (либо метионин) дают через 3—4 часа после хлороформного наркоза. Эффективность метионина в данном случае объясняется рядом моментов. Частично действие его, видимо, связано, с обесвреживающей способностью HS-группы, определенную роль играет его способность экономить обмен белка при недостатке последнего в пище. Холин также может оказывать профилактическое действие, но оно выражено в меньшей степени. Возможно, что и здесь, помимо непосредственной роли CH_3 -радикалов, имеет значение способность холина сберегать расход метионина в качестве источника подвижных метильных групп. В условиях белковой недостаточности холин, как указывалось, действительно, обнаруживает свойство экономить расходование организмом белка.

Холин и метионин при интоксикации четыреххлористым углеродом. При жировой инфильтрации печени, вызванной четыреххлористым углеродом (у крыс), холин не тормозит накопления триглицеридов, но уменьшает накопление холестерина (Т. Зитлер, Е. Липкина). Однако, после того как введение четыреххлористого углерода прекращается, в стадии восстановления холин может ускорять удаление из печени накопившегося жира (Баррет и др.). Даже в тех случаях, когда в результате длительного применения четыреххлористого углерода у крыс, помимо жировой инфильтрации в печени, развиваются также цирроз, некроз и геморрагии, добавление холина, метионина либо белка, богатого метионином, приводит к регенерации печеночной ткани и к исчезновению цирроза. Имеются основания полагать, что эти данные, полученные в эксперименте на животных, могут быть применены и к человеку: описан случай, когда тяжелое поражение печени, вызванное случайно принятым четыреххлористым углеродом, было излечено метионином (Битти, Херберт и др.).

Исследования С. Лейтеса (1947) объясняют, почему холин и метионин оказываются индифферентными в отношении жировой инфильтрации печени при интоксикации четыреххлористым углеродом. Как упоминалось выше, С. Лейтес установил, что холин и метионин оказывают липотропный эффект лишь в слу-

чаях, когда ожирение обусловлено избытком пищевого жира либо переходом углеводов в жиры в самой печени. В тех же случаях, когда жировая инфильтрация вызвана обеднением печени гликогеном и когда жир поступает в нее из депо, липотропные факторы оказываются неэффективными. Ожирение печени при отравлении четыреххлористым углеродом протекает именно по второму типу.

В связи с тем, что функция витамина B_{12} тесно связана с процессом переметилирования, заслуживают внимания результаты исследований, устанавливающих способность больших доз этого витамина при их профилактическом введении смягчать картину изменений в печени, вызванных четыреххлористым углеродом. Терапевтического эффекта в случаях уже развившегося отравления достигнуть не удалось (Поппер и др., 1942, 1949). Следует напомнить, что витамин B_{12} смягчал также явления интоксикации, вызванные пиридином.

Неясной является причина повышения резистентности к четыреххлористому углероду после четырехдневного кормления животных морковью, как описывают некоторые авторы.

Холин и метионин при интоксикации фосфором, дихлорэтаном и тринитротолуолом. Ввиду того что при отравлении фосфором жир поступает в печень из депо, холин и здесь не предотвращает жировой инфильтрации. Холин, однако, способствует, как и при отравлении четыреххлористым углеродом, исчезновению жира в стадии восстановления.

Эффективными оказались холин и метионин, примененные для предупреждения последствий отравления дихлорэтаном, причем холин в этом случае оказывается во много раз менее эффективным, чем метионин (Хиппл и др.). Все эти наблюдения были проведены только на экспериментальных животных.

Гораздо менее определенные результаты получены от применения метионина в случаях отравления тринитротолуолом. При даче метионина отмечалось снижение количества жира вследствие одновременного включения в диету больших количеств белка, углеводов и витаминов. Все это лишает возможности оценить результаты применения самого метионина (Хиппл и др.).

Метионин при интоксикации бензолом. Большое внимание привлекают исследования, касающиеся отравления парами бензола. Недостаток белка повышает чувствительность к интоксикации этими парами, причем картина, характерная для отравления человека, лучше всего воспроизводится на собаках и притом тогда, когда в их диете имеется недостаток белка. Жир отягощает интоксикацию. Включение в малобелковую диету метионина делает животных более устойчивыми к бензолу, причем это относится к нарушениям роста молодых жи-

вотных, к характерным нарушениям функции кроветворного аппарата и к изменению содержания жира в печени (Ли и Фриман, 1945, 1947). Таким образом, снижение устойчивости организма к бензолу при белковой недостаточности связано в значительной мере именно с недостатком метионина.

Холин и метионин при интоксикации мафарсеном. Белковая недостаточность делает организм значительно более чувствительным и к мафарсену, одному из мышьяковистых препаратов, с успехом применяемому при лечении сифилиса. Изменения в печени при отравлении мафарсеном, однако, предотвращаются дачей метионина за день до введения этого препарата (опыты на собаках) (Моксон и Райан).

Каков действительный механизм действия метионина во всех этих случаях, сказать пока трудно. Значительную роль, несомненно, играют его липотропные свойства, но следует иметь в виду и возможное значение входящей в его структуру SH-группы. Холин же, помимо проявления липотропных свойств, экономит расходование метионина как источника подвижных метильных групп. Весьма возможно, что поражение печени при описанных формах интоксикаций ведет к нарушению процессов переметилирования и включение холина компенсирует образующийся дефект в этом существенном звене обмена. Все эти соображения требуют, однако, дальнейшей экспериментальной проверки.

Холин и метионин при интоксикации пиридином и никотиновой кислотой. Для ряда случаев несомненно доказано, что детоксикация метионином или холином обязана именно освобождением ими подвижным CH_3 -радикалам. Прежде всего это относится к отравлению пиридином. Как уже было указано (стр. 28), пиридин, будучи введен в организм, выделяется из него с мочой в метилированном виде. Если для лягушек можно считать доказанным, что процесс метилирования пиридина связан у них в основном с функцией печени, то в отношении млекопитающих о такой роли печени можно говорить только предположительно. Поскольку пиридин истощает метильные ресурсы организма, вполне закономерными явились результаты опытов, показавших, что вызванные пиридином изменения в печени и почках предотвращаются метионином. В полном соответствии с тем, что фолиевая кислота и витамин B_{12} активируют процессы переметилирования, находится и описанная выше способность обоих этих витаминов предотвращать развитие ряда симптомов интоксикации пиридином (стр. 129).

О том, что введенная в организм никотиновая кислота выводится в виде метилированных продуктов, в основном в виде N^1 -метилникотинамида и пиридона, говорилось выше. При этом было отмечено, что обильное введение никотиновой кислоты может даже повлечь за собой ожирение пе-

чени в результате истощения метильных групп в организме. Было также указано, что метионин и холин предотвращают в этих случаях жировую инфильтрацию печени.

Белок и метионин при интоксикации селеном. Не совсем ясен вопрос о механизме отравления и предотвращения отравления селенитами. Способность селенитов выводиться из организма в метилированном виде была обнаружена сравнительно давно (стр. 28).

В дальнейшем было установлено явно выраженное свойство пищевого белка повышать резистентность организма к селену. В связи с этим, естественно, возник вопрос о роли метионина в процессе этой детоксикации. Особую актуальность этот вопрос приобрел после того, как было установлено, что одним из источников интоксикации может являться почва тех местностей, в которых селен находится в относительно больших количествах. Селен из почвы переходит в кормовые и пищевые злаки, а также в воду, вызывая ряд значительных патологических изменений у домашнего скота и птиц. Имеются факты, говорящие о том, что в таких районах селен может играть роль и в возникновении некоторых патологических состояний у человека (Моксон и Район). Следует учитывать также наличие контакта в определенных отраслях промышленности, например, при добывании селена из медной руды, а также в цехах по обработке шламов и др. (Л. Левонтин; А. Манакон; В. Заманский и С. Шер, Б. Израэль и др.).

В связи с этим особый интерес приобретают указания на огромную зависимость отравления от содержания в пище белка. С повышением содержания белка в пище устойчивость организма настолько возрастает, что некоторые даже считают, что токсичность находящегося в пище селена значительно больше зависит от соотношения в диете между ним и белком, чем от количества селена. Поскольку был установлен факт метилирования селена в организме, возникло предположение о детоксицирующей роли метионина. Опыты, действительно, установили, что добавление метионина к диете с малым его содержанием оказывает, несомненно, благоприятное действие на течение селеновой интоксикации (Шульц и Луис и др.). Соотношения здесь, однако, более сложные, чем это кажется на первый взгляд, так как ни метионин, ни цистин сами по себе не оказывают влияния на повышение устойчивости к селену.

Повидимому, профилактическое действие белка в отношении селеновой интоксикации связано не с одним метионином. В пользу этого говорят также опыты, показавшие, что белки различного происхождения (и различные пищевые продукты), хотя и мало отличающиеся количеством содержащегося в них метионина, могут обнаруживать профилактическое действие разной интенсивности. С точки зрения оценки получаемых в

эксперименте
могут вызыв
воположный
продуктов то
ково эффект

Нужно и
тилированн
низм оконча
ракторный
на, зависит
спустя это
но. После в
активного с
наружен ди
и Портман,
го селена в
и нейтраль
селена.

При ана
иметь в ви
лирования
кролика, а
тилировать
низме соба
сти процес
главе. Это
вадет дал
изыскания
номерност

Общие

сикациях.
ря на ма
ного и
о значите
щейся гл
мание по
важности
щих возн
ядов, та
имеющих

Поско
и лечение
се дальн
димо ус
для раб
проблем
с качест
всего пи

эксперименте результатов важно и то, что различные белки могут вызывать иногда у животных различного вида противоположный эффект (Моксон и др.). Из многих изученных продуктов только мука из льняного семени оказалась одинаково эффективной как в отношении собак, так и крыс.

Нужно иметь в виду, что вопрос о степени выведения метилированных соединений селена после введения его в организм окончательно не решен. Еще Гофмейстер считал, что характерный запах, издаваемый животными после дачи им селена, зависит от метилированного селена. Более чем полстолетия спустя это предположение было подтверждено экспериментально. После введения крысам неорганического соединения радиоактивного селена в воздухе, выдыхаемом животными, был обнаружен диметилселенид с меченым селеном (Мак Коннелл и Портман, 1952). Однако кроликами основная часть введенного селена выводится с мочой во фракциях эфиросерных кислот и нейтральной серы, а частично — в виде неорганического селена.

При анализе всех этих противоречивых фактов следует иметь в виду, что у различных видов животных процесс метилирования протекает различно и что, в частности, организм кролика, а также морской свинки неспособен, например, метилировать введенную никотиновую кислоту, тогда как в организме собаки и крысы она хорошо метилируется. Особенности процесса переметилирования у свинок описаны во второй главе. Этот раздел экспериментальной токсикологии заслуживает дальнейшего изучения, и сравнительно-патологические изыскания здесь несомненно выявят новые существенные закономерности.

Общие выводы о действии холина и метионина при интоксикациях. Суммируя изложенное, можно сказать, что несмотря на малую разработанность приведенного экспериментального и особенно клинического материала, он все же говорит о значительной перспективности этой новой, только намечающейся главы токсикологии. Этот материал привлекает внимание потому, что относится к вопросу большой практической важности — к профилактике и лечению интоксикаций, могущих возникнуть как вследствие воздействия промышленных ядов, так и в результате использования некоторых веществ, имеющих лекарственное значение.

Поскольку речь идет о мероприятиях по предупреждению и лечению токсикозов, вызванных описанными ядами, в процессе дальнейшей разработки этой серьезной проблемы необходимо установить и наиболее благоприятный пищевой режим для рабочих определенных видов производств. Решение этой проблемы не может быть, однако, связано только с вопросом о качестве и количестве белка в диете, но должно касаться всего пищевого режима в целом. Эксперименты показывают,

что устойчивость к ряду гепатотоксических веществ может не только повышаться, как это имеет место при увеличении белковой части диеты, сопровождающемся повышением количества метионина, но что она может также падать при увеличении, например, содержания в пище жира. Такие наблюдения, в частности, были сделаны в отношении поражений печени, вызванных хлороформом и дихлорэтаном. Заслуживает внимания и такой, например, факт, что инъекции тиаминотетрациклина с селеновой интоксикацией (Моксон и др.). Во всех этих случаях имеют значение те же соотношения между пищевыми факторами, какие имели место и при холиновой недостаточности. Наконец, при разработке соответствующих профилактических и лечебных мероприятий следует помнить, что указанные выше особенности течения процессов метилирования у различного вида животных не позволяют без специальной проверки обобщать результаты опытов, полученных на одном и даже нескольких видах животных, и что все проводимые мероприятия требуют предварительной проверки с точки зрения их эффективности в отношении человека.

ПРИМЕНЕНИЕ ХОЛИНА И МЕТИОНИНА ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ И ОСТРОМ ГЕПАТИТЕ У ЧЕЛОВЕКА

Применение при циррозе. Эффективность применения холина и метионина в случаях экспериментального цирроза (глава шестая) побудила испытать эти два липотропные фактора с лечебной целью и при циррозе у человека. Подобная терапия кажется тем более показанной, что функциональные пробы дают основание полагать, что при циррозе вторично возникает холиновая недостаточность. А. Мясников (1949а) указывал даже на возможное участие холиновой недостаточности и недостатка в пище других липотропных факторов в самом генезе лаеннековского цирроза. Результаты имеющихся наблюдений побуждают к дальнейшей разработке вопроса о применении холина и метионина с лечебной целью. Пока, однако, трудно дать определенную оценку эффективности такой терапии, так как исследователи, наряду с введением холина и метионина, обычно повышали также содержание в пище белков, уменьшали содержание жира и очень часто обогащали пищевой рацион многими витаминами. Таковы, например, данные Бровна, а также ряда других авторов, наблюдавших благоприятный результат при циррозе от совместного применения холина, больших количеств белка и некоторых витаминов при малом количестве в диете жира. Таковы наблюдения Руссакова и др. при алкогольном циррозе. Руссаков, исходя из экспериментов Гиэрги и Гольдблатта на животных, одновременно добавляли к пище также цистин. Сочетание холина с цистином ис-

пользовал Бимс. Применяя диету, богатую белком и бедную жиром, дрожжи, холин и цистин (ежедневно в течение 1—5 месяцев по 1,5—3 г в сутки каждый), он получил удовлетворительные результаты (при циррозе с асцитом) только в случаях с увеличением печени; в тех же случаях, где печень не была увеличена и где, вероятно, имело место лишь слабо выраженное накопление жира, указанная терапия эффекта не давала. Интересно, что и другие исследователи, применяя диету, богатую белком и некоторыми витаминами, также получали положительный результат только в случаях, когда печень была увеличена. Некоторые авторы доводили дозы метионина до 3—5 г в день. Нужно думать, что успех терапии зависит от интенсивности жировой инфильтрации печени и от степени дегенеративных изменений в ней. Необходимым условием успеха является также отсутствие выраженного перипортального развития соединительной ткани.

Особое внимание привлекают наблюдения, правда, очень немногочисленные, касающиеся случаев жировой печени у лиц, страдающих алкоголизмом; состояние жировой инфильтрации в этих наблюдениях контролировалось повторной биопсией. Диета, богатая белком, включавшая витамины, растворимые в жире и в воде, в том числе и холин (от 30 до 100 мг в день), уменьшала содержание жира в печени и восстанавливала ее нарушенные функции (Экхардт и др.). Среди этих наблюдений обращает на себя внимание случай, когда в течение определенного периода пища больного была свободна от белка, затем он стал получать по 12 г холина в день. Несмотря на полное исключение белка из диеты, биопсией было установлено исчезновение жира из печени. Это наблюдение, проведенное в клинике, совпадает с результатами наших опытов на животных, когда при полном исключении из пищи белка введение одного холина (перорально либо парентерально) не только предупреждало накопление жира в печени, но и ликвидировало уже накопившийся жир (стр. 97 и сл.).

Следует, наконец, иметь в виду, что при оценке результатов лечения цирроза только длительный период наблюдений может позволить сделать определенные выводы.

Применение при остром гепатите. Имеется ряд данных, касающихся применения холина и метионина с терапевтической целью при остром гепатите. Введение солянокислого холина по 1,5 и 5 г в день при одновременном уменьшении содержания в пище жира и увеличении углеводов не давали видимых положительных результатов (Ричардсон и Сефферн и др.). Высокие дозы (20 г ежедневно в течение 2—3 недель) приводили при остром гепатите, к кетозу и потому не могут быть рекомендованы (Берклей и др.). Внутривенное введение относительно высоких доз метионина (10 г) оказывало, повидимому, благоприятное влияние на течение гепатита (Бити и Маршалл),

тогда как применение 5 г оставалось безрезультатным. Не да-
ло также результатов и введение бетаина.

Интересно, что дача холина обезьянам, зараженным жел-
той лихорадкой, заметно смягчала интенсивность поражения
печени и увеличивала продолжительность их жизни.

Повидимому, значительного эффекта от применения холи-
на и метионина при остром гепатите ожидать все же нельзя.
При изучении показаний и формы применения холина и метио-
нина следует, вероятно, учитывать стадии процесса. Резуль-
таты введения радиоактивного фосфора людям с последующим
учетом содержания его в липидах крови показали, что одно-
кратная дача больших доз метионина и холина усиливает об-
мен фосфолипидов только в том случае, если эти препараты
даются в самых ранних стадиях острого гепатита, до лечения.
После начала лечения, как и у здоровых людей, однократная
доза не оказывает эффекта (Кейер и Корнатцер).

Как уже было указано выше, однократная нагрузка холи-
ном или метионином усиливает синтез фосфолипидов в орга-
низме только при циррозах печени и не ведет к его интенсифи-
кации при инфекционном гепатите (кроме самого раннего пе-
риода и до лечения). В соответствии с этим наиболее выра-
женный терапевтический эффект от холина и метионина наб-
людается при циррозе; они не оказывают обычно заметного
эффекта при остром гепатите.

Согласно данным серии сравнительных наблюдений, холин
и метионин оказывают при хронических поражениях печени
благоприятное действие не только на общие симптомы, но и
на азотистый баланс, чего не наблюдается при остром гепати-
те (Кинселл и др.); при этом во многих случаях холин оказы-
вал более выраженный эффект, чем метионин. В этих наблю-
дениях солянокислый холин давали по 9 г в день, а dl-метио-
нин — внутривенно по 9 г в 3% растворе (либо перорально
8 г в день по 0,5 г на прием). Следует иметь в виду, что боль-
шие дозы метионина на некоторых больных с тяжелыми фор-
мами поражений печени оказывали токсическое действие.

Все описанные наблюдения над применением холина и ме-
тионина при заболеваниях печени у человека носят разрознен-
ный характер, выводы недостаточно определены и нуждаются
в дальнейшем уточнении. Однако уже и теперь в связи
с вопросом о применении холина и других липотропных
факторов возникает другой крайне существенный для лече-
ния гепатитов вопрос. Тот факт, что в экспериментах на жи-
вотных недостаток холина резче всего проявляется при соче-
тании его с недостатком белка и избытком жира, вызвал
предположение, что и при инфекционном гепатите печень осо-
бенно чувствительна к жиру. В соответствии с этим неодно-
кратно предлагалось строить пищевой режим таких боль-

ных со з
ра. Исход
Гиэрги (1
ваниях пе
тионина
дением ж
ном гепат
повидимо
ким обра

Иссле
пище бел
но при к
держание
благопри
(Хогланд
нии жира
щи, спосо
ты требу
одного из
певтическ
однако, в
больных
действие
щадить з
лем желч
ток, и эт
рого забо
этому мо
чем указ

Интер
сического
леродом,
бую тера
ных коли
стительно

Необ
нения хо
описаны
кислого
заболева

В за
щевое
дует учи
честв ме
общий ф
оптимал
лось, что
диете ци

ных со значительно уменьшенным содержанием в нем жира. Исходя из большой серии экспериментов на животных, Гиэрги (1944а) считал возможным рекомендовать при заболеваниях печени предположительный режим, в котором дача метионина (2—4 г ежедневно) сочеталась с ограниченным введением жира. Между тем, поскольку речь идет об инфекционном гепатите у человека, вопрос о содержании в пище жира, повидимому, далеко не всегда должен решаться именно таким образом.

Исследования показали, что при высоком содержании в пище белка жир не только хорошо усваивается, но что именно при комбинации высокого содержания белка с высоким содержанием жира инфекционный гепатит принимает более благоприятное течение, чем при малом содержании жира (Хогланд и др.). Речь идет здесь не о специфическом значении жира, а об обеспечении более высокой калорийности пищи, способствующей восстановительным процессам. Эти опыты требуют дальнейшей проверки, поскольку они касаются одного из самых существенных звеньев в общей системе терапевтических мероприятий при инфекционном гепатите. Следует, однако, иметь в виду, что, снижая количество жира в диете больных гепатитом, учитывают не только его отрицательное действие на паренхиму больной печени, но и необходимость ослабить заболевший орган. Жир является сильным возбудителем желчеотделения, он усиливает функцию печеночных клеток, и это может неблагоприятно отразиться на течении острого заболевания (А. Мясников, 1949а). У постели больного этому моменту должно быть уделено не меньше внимания, чем указанным выше данным.

Интересно отметить, что в случае экспериментального токсического гепатита у крыс, вызванного четыреххлористым углеродом, С. Лейтес и его сотрудники (1950) обнаружили особую терапевтическую эффективность при сочетании увеличенных количеств белка именно с повышенным количеством растительного жира.

Необходимы дальнейшие наблюдения относительно применения холина при *icterus gravis neonatorum*, поскольку были описаны положительные результаты при применении солянокислого холина по 5 г ежедневно в 5 случаях этого жестокого заболевания.

В заключение нужно напомнить, что при составлении пищевого режима, обеспечивающего липотропный эффект, следует учитывать не только наличие в нем определенных количеств метионина или холина, но и то, что должен быть создан общий фон, на котором и холин, и метионин могут оказать оптимальное действие. В предыдущих главах уже упоминалось, что наиболее важно в этом отношении содержание в диете цистина, являющегося как бы антагонистом метионина

и холина. С этой точки зрения в белках молока баланс между метионином, холином и цистином более целесообразен для лечебных целей, чем в белках мяса. Из других факторов, действующих антагонистически по отношению к холину, следует указать на холестерин. Что же касается никотиновой кислоты, тиамина и инозита, то их наличие нужно учитывать лишь в тех случаях, когда они назначаются в значительных количествах как самостоятельные лекарственные препараты.

ПРИМЕНЕНИЕ ХОЛИНА И МЕТИОНИНА ПРИ ТОКСИКОЗАХ БЕРЕМЕННЫХ

При осложненном течении беременности в патологический процесс часто вовлекаются печень и почки. Поскольку такое сочетание характерно также для «метионинной недостаточности», были сделаны попытки использовать метионин и холин для лечебных целей при некоторых формах токсикозов беременных. Учитывая особую осторожность, которую следует проявлять при сопоставлении данных, полученных на животных, с наблюдаемыми у человека, некоторые авторы все же подчеркивают чрезвычайную близость характера комбинированных поражений печени и почек при метионинной недостаточности и при токсикозах беременных, особенно при эклампсии (Гиэрги, 1944а). Гиэрги не исключал даже возможности, что экспериментальный алиментарный печечно-почечный синдром соответствует такому же синдрому у человека; следует иметь в виду, что токсикозы беременных, действительно, нередко сопровождаются явлениями печечно-почечного синдрома (глава седьмая). Причину возможного возникновения метионинной недостаточности некоторые авторы видели в неполной компенсации появляющейся при беременности повышенной потребности в белке.

Исходя из этих предпосылок, в ряде случаев тяжелых форм токсикозов (эклампсия, преэкламптическое состояние), при послеродовом шоке, сопровождающемся гепато-ренальным синдромом, при инфекционном гепатите, возникшем при беременности, и при некоторых других подобных состояниях был испытан метионин, иногда совместно с холином (5—10 г метионина в день в томатном соку; 5 г холина в день; Филпотт и др.). Общее впечатление от результатов этой терапии благоприятное. Однако никаких выводов пока сделать нельзя, так как опубликованные автором материалы недостаточно полны, число наблюдений в каждой группе очень невелико, отсутствуют сведения о предшествовавшем больничном питательном режиме. Тем не менее результаты этой первой попытки говорят о целесообразности дальнейших исследований в том же направлении.

В литературе
предупреждать
ствовать на
уже накоп
описываем
(например,
счет холин
больных д
(четыре ра
наблюдени
ния холин
в примен
жавшееся
считает, ч
холина м
отеки обы

Исслед
показали,
на, инозит
у больных

ПРИМЕНЕ АТЕР

Ряд о
о том, чт
рых связ
органы
тесными
между х
фолиевой
с этими
ности хо
при неко
щиеся с

Возмо
ского ещ
тина ст
(М. Зел
как стру
действия
анемиях

След
жительн
(Девис,
В св

ПРИМЕНЕНИЕ ХОЛИНА ПРИ ДИАБЕТЕ

В литературе имеются указания, что дача холина может предупредить ожирение печени при диабете и может способствовать исчезновению жира в тех случаях, когда он ■ ней уже накопился. Указывалось также на то, что столь часто описываемый положительный эффект от витаминов группы В (например, Д. Маршалкович и др.) должен быть огнесен за счет холина. В связи с этим Гетс (1950) применил холин у 100 больных диабетом, давая им в течение 42 дней по 4 г холина (четыре раза в день по 1 г). Эти систематически проведенные наблюдения не обнаружили какого-либо положительного влияния холина на течение диабета. В отдельных случаях холин в примененных дозах оказывал токсическое действие, выражавшееся в появлении отеков на нижних конечностях. Автор считает, что при лечении цирроза это проявление токсичности холина может пройти незамеченным, так как возникающие отеки обычно относят к цирротическим.

Исследования А. Песиковой, а также С. Лейтеса (1951) показали, что при неизменяемой дозе инсулина введение холина, инозита или творога значительно уменьшает кетонемия у больных диабетом ~~содновременно вызывая~~ поражение печени.

ПРИМЕНЕНИЕ ХОЛИНА ПРИ МЕГАЛОБЛАСТИЧЕСКИХ АНЕМИЯХ, АТЕРОСКЛЕРОЗЕ И НЕКОТОРЫХ ПОРАЖЕНИЯХ СЕРДЦА

Ряд опытов на животных и наблюдений на людях говорит о том, что к числу тех систем в организме, с функцией которых связана физиологическая роль холина, относятся также органы кроветворения. Эта связь особенно подчеркивается тесными взаимоотношениями, существующими в организме между холином и двумя «антианемическими» витаминами — фолиевой кислотой и витамином В₁₂. В полном соответствии с этими данными находятся наблюдения, говорящие о способности холина оказывать определенный терапевтический эффект при некоторых формах мегалобластических анемий. Относящиеся сюда факты были рассмотрены в девятой главе.

Возможно, что обнаруженная в лаборатории В. Данилевского еще в 90-х годах прошлого столетия способность лецитина стимулировать эритропоэз и образование гемоглобина (М. Зеленский; С. Костин) связана именно с ролью холина как структурного компонента лецитина. Может быть, в основе действия лецитина, столь часто и теперь используемого при анемиях с лечебной целью, лежит именно действие холина.

Следует отметить, что были описаны также случаи положительного эффекта от применения холина при полицитемии (Девис, 1939).

В связи с рядом положительных результатов, полученных

в опытах с использованием холина для предупреждения и лечения экспериментального атеросклероза, аналогичные попытки были сделаны и в отношении человека. Они касались как атеросклероза, так и тромбоза и инфаркта миокарда. Вопрос этот рассмотрен в главе девятой.

Применение холина и инозита в предоперационном периоде. Наблюдения показали, что рак органов пищеварительного тракта нередко сопровождается ожирением печени (Абелс и др.). Мы указывали уже на то, что в ряде случаев, когда предполагалась операция по поводу рака пищеварительного тракта, некоторые авторы предварительно вводили больным инозит либо холин и вызывали этим освобождение печени от жира. Такого рода вмешательство улучшало условия операции и течение послеоперационного периода (стр. 121). Весьма вероятно, что жировая инфильтрация печени в значительной мере связана в подобных случаях с нарушением переваривания и всасывания белков из пищеварительного тракта и с последующим вторично развивающимся гипопроотеинозом, при котором и холин, и инозит способствуют исчезновению жира из печени (Г. Черкес, 1949). В пользу этого говорят наблюдения, обнаружившие у тех же больных свойственную апроотеинозу форму гипопроотеинемии с преимущественным уменьшением альбуминовой фракции крови.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенный экспериментальный материал подтвердил правильность отнесения холина к числу незаменимых пищевых факторов. Хотя организм способен также к эндогенному образованию холина, хотя доказана возможность биосинтеза самих физиологически активных «подвижных» метильных групп (пока только в опытах на крысах), тем не менее интенсивность эндогенного синтеза невелика и недостаток холина в пище приводит к развитию патологического процесса.

При обычном составе пищи нет оснований предполагать, что у человека может возникнуть первичная холиновая недостаточность. Однако развитие вторичной холиновой недостаточности возможно. Оно может иметь место как при поражениях определенных органов и систем, функция которых тесно связана с процессами переметилирования, так и при недостатке в пище белка. Апроотеиноз, который приводит к вторичному развитию холиновой недостаточности, может в свою очередь быть не только первичным, но и вторичным, возникая из-за нарушений всасывания и усвоения белка.

Изучение пр
факторами пище
ния, как белки,
радикал, как С
никает характер
совпадающий
В соответствии
«активной» мет
на патологич
Несмотря на
изучении пробл
решенными. Не
обобщению.

Для характ
лина как пище
И. П. Павлов
определенный
тельных желез
должно быть
му тому, что
исследования.
сколько их бы
успех исследо
комлении с о
зрения и расп
водства частн
говорить толь

О вопроса
в настоящее
пам». Систем
отсутствие зн
функции холи
тальной холи
нарушения ф
органы и тк
изменениями
тем, что сов
тральной нер
гообразие ф
которые вов
недостаточно
ной нервной
ности о знач
ла должно
исследования

Изучение проблемы холина выявило, что незаменимыми факторами пищи являются не только такие сложные соединения, как белки, аминокислоты, витамины, но и столь простой радикал, как CH_3 . При недостатке в пище этих радикалов возникает характерный патологический синдром, в основном почти совпадающий с последствиями холиновой недостаточности. В соответствии с этим, наряду с физиологией и биохимией «активной» метильной группы, создается также обширная глава патологии метильного обмена.

Несмотря на значительные результаты, достигнутые при изучении проблемы холина, многие вопросы остаются еще не решенными. Некоторые полученные данные не поддаются пока обобщению.

Для характеристики современного состояния проблемы холина как пищевого фактора могут быть приведены слова И. П. Павлова, которыми он в свое время охарактеризовал определенный этап исследований о работе главных пищеварительных желез. «Многое, очень многое, — писал Павлов, — еще должно быть добыто... но приобретенное дорого уже по одному тому, что оно служит ясной программой для ближайшего исследования. У нас сейчас гораздо больше вопросов, чем сколько их было еще недавно. И это обилие вопросов есть успех исследования потому, что оно свидетельствует об ознакомлении с обширной областью, понятой с общей точки зрения и распланированной по отдельным участкам для производства частных работ. Вопросов так много, что о них можно говорить только по группам»¹.

О вопросах, возникающих при изучении проблемы холина, в настоящее время также «можно говорить только по группам». Систематизации всех выявленных фактов препятствует отсутствие знаний о механизмах, координирующих отдельные функции холина. В выявленной до сих пор картине экспериментальной холиновой недостаточности на первый план выступают нарушения функции печени и почек. Поражаются также другие органы и ткани, но внутренняя связь между возникающими изменениями остается пока еще не изученной. Объясняется это тем, что совершенно не изучена координирующая роль центральной нервной системы в обмене холина. Между тем многообразие функций холина и разнообразие органов и систем, которые вовлекаются в патологический процесс при холиновой недостаточности, говорят не только вообще о роли центральной нервной системы в регуляции обмена холина, но в особенности о значении коры головного мозга. Изучение этого раздела должно явиться задачей ближайших экспериментальных исследований.

¹ И. П. Павлов, Лекции о работе главных пищеварительных желез, СПб, 1897, стр. 188.

Подавляющее большинство полученных данных, касающихся роли метильных групп, значения холина, а также данных, трактующих о процессах холиновой недостаточности, относится к области экспериментальной патологии и биохимии. В клинике эта проблема получила пока лишь небольшое отражение. Между тем мы видели, что данные, которыми располагает физиология и патология обмена холина, могут служить ключом к распознаванию ряда серьезных вопросов, относящихся к клинике человека. Особенное внимание привлекают вопросы, возникающие в связи с рассмотрением генеза некоторых основных видов поражений печени, включая вопрос о генезе определенных форм первичного рака печени. Внимание клиницистов должны также привлечь эксперименты, в которых кратковременная холиновая недостаточность вела к развитию экспериментальной почечной гипертензии. Наконец, в связи с проблемой холина возникают существенные вопросы, касающиеся нарушений кроветворения и их лечения. Если учесть, что именно в связи с изучением проблемы холина и переметилирования наметились пути разработки профилактики и терапии некоторых видов промышленных интоксикаций, это еще больше подчеркивает необходимость использования в клинике данных биохимии и патологии холинового обмена.

Таким образом, как клиническая, так и теоретическая медицина в одинаковой степени заинтересована в разрешении рассмотренных вопросов. Непременным условием их успешного разрешения является совместное изучение проблемы холина и смежных вопросов биохимиками, патологами и клиницистами.

Абрикосов
Медгиз,
Азьячик
Акатов Н.
Альперн
логии»,
Альперн
Аничков
1923.
Аничков
Аничков
Аничков
Аничков
Аносов Н.
16, 1946.
Аптекарь
Афанасьев
Благора
та, 7, 45,
Бондарен
Боткин С.
Браунштейн
1949.
Браунштейн
Браунштейн
Браунштейн
Бренер
ника
Бурдеско
порт
Быков
М., 1944.
Вайль С.
Вилекин
Волкова
Волкова
Гандельм
ы», 2, 3
аршин В.
бен Е.

ЛИТЕРАТУРА

Русская

- Абрикосов А., Основы частной патологической анатомии, 161, изд. 2-е, Медгиз, 1941.
- Азьявчик А., «Биохимия», 14, 405, 1949.
- Акатов Н., Труды 1-й терапевтической конференции, Горький, 471, 1943.
- Альперн Д., «Архив патологической анатомии и патологической физиологии», 3, 6, 31, 1937; 14, в. 3, 3, 1952.
- Альперн Д. и Липшиц Р., ДАН СССР, 80, 489, 1951.
- Аничков Н. Н., Труды I Всероссийского съезда патологов, 357, Л., 1923.
- Аничков Н. Н., «Центральный медицинский журнал», 1, 10, 1928.
- Аничков Н. Н., Beiträge pathol. Anat. u. allgem. Pathol., 56, 379, 1913.
- Аничков Н. Н., Ergebnisse d. inneren Medizin, 28, 1, 1925.
- Аничков Н. Н., Verhandl. Deutsch. pathol. gesellsch., 23, 473, 1928.
- Аносов Н., «Бюллетень экспериментальной биологии и медицины», 21, 16, 1946.
- Алтекар С., «Вопросы питания», 11, в. 5, 1952.
- Афанасьев, «Медицинское обозрение», 31, № 1, 342, 1889.
- Благодарумова М., Труды Сталинградского медицинского института, 7, 45, 1948; «Архив патологии», 13, в. 1, 43, 1951.
- Бондаренко Б., «Терапевтический архив», 20, 73, 1948.
- Боткин С., Клинические лекции, т. II, 506, М., 1950.
- Браунштейн А., Биохимия аминокислотного обмена, АМН СССР, 1949.
- Браунштейн А., «Укр. биохем. журн.», 22, 87, 1950.
- Браунштейн А. и Азарх Р., ДАН СССР, 71, 93, 1950.
- Браунштейн А. и Виленина Г., ДАН СССР, 66, 343, 1949.
- Бренер М., Клиника и патология отеков, под ред. проф. М. Ф. Мирочника, Ташкент, 1937.
- Бурденко Н., Материалы к вопросу о последствиях перевязки vena portae, дисс., Юрьев, 1909.
- Быков К., Кора головного мозга и внутренние органы, изд. 2-е, 148, М., 1944.
- Вайль С., Труды 1-й терапевтической конференции, 429, Горький, 1943.
- Виленина Г., ДАН СССР, 69, 385, 1949.
- Волкова К., Работы ленинградских врачей, в. V, 65, Л., 1944.
- Волкова К., Труды Ленинградского филиала ВИЭМ, 105, Л., 1946.
- Гандельман А., «Бюллетень экспериментальной биологии и медицины», 2, 354, 1936.
- Гаршин В., Сборник под ред. проф. М. В. Черноруцкого, 103, Л., 1947.
- Гефен Е., Первичный рак печени, Куйбышев, 1936.

- Гольдштейн Б., Волькензон Д. и Кагерова, «Укр. биохем. журн.», 17, 201, 1941; «Биохимия», 15, 414, 1950.
- Гольдштейн Б., Гинзбург Н., Колли Е. и др., «Биохимия», 11, 447, 1946.
- Гольдштейн Б., Сигалова О. и Мельниченко В., «Укр. биохем. журн.», 7, 103, 1934.
- Горожанкина Л., «Вопросы медицинской химии», 4, 91, 1952.
- Горяченкова Е., ДАН СССР, 80., 643, 1951.
- Гулевич В., О холине и нейрине. Материалы к химическим исследованиям мозга, М., 1896.
- Гулевич В., Ztschr. physiol. Chemie, 20, 287, 1895; 24, 512, 1898.
- Гулевич В. и Амираджиби С., Ztschr. physiol. Chemie, 30, 565, 1900.
- Давыдовский И., Патологическая анатомия и патогенез важнейших заболеваний человека, ч. II, 369, М., 1935.
- Данилевский А., Физиологический сборник, т. II, Харьков, 1891; Pflüg. Arch., 61, 264, 1895.
- Данилевский В., Лецитин. Материалы к физиологии и фармакологии, Харьков, 1938.
- Данилевский В., Pflüg. Arch., 61, 264, 1895.
- Данилевский В., С. г. Acad. Sci (Paris), 121, 1167, 1895; 123, 195, 1896.
- Динерман А., Тезисы докладов и выступления на юбилейной научной сессии Института питания АМН СССР, 18, 1950.
- Динерман А. и Семенова Г. «Архив патологии», 12, 62, 1950.
- Дьяконов К., Medicinische chemische Untersuchungen, Hoppe-Seyler, 2, 221, 1867; Zbl. f. d. med. Wissensch., 6, 97, 1868.
- Ефремов В., Разумова М., Тихомирова А., Тезисы докладов и выступлений на научной сессии Института питания АМН СССР, 33, 1952.
- Заманский В. и Шер С., Труды и материалы Свердловского института экспериментальной медицины, сб. 4, 167, 1940.
- Закс М., «Успехи современной биологии», 23, 37, 1947.
- Зитлер Т., «Бюллетень экспериментальной биологии и медицины», 25, 305, 1948.
- Зеленский М., цит. по В. Данилевскому, Pflüg. Arch., 61, 264, 1895.
- Захарова М., «ЖМЭИ», 10, 71, 1946.
- Игнатовский А., Известия Военно-медицинской академии, 16—17, 1554, 1908.
- Игнатовский А., Virch. Arch., 198, 248, 1909.
- Израэль Б., Вопросы гигиены труда и профзаболеваний, АМН СССР, 62, 1948.
- Исиченко Н., «Архив патологии», 11, в. 4, 48, 1949.
- Каган Я., «Вопросы экспериментальной биологии и медицины», 1, 23, 1951.
- Капланский С., «Успехи современной биологии», 17, 312, 1944.
- Капланский С., VII Всесоюзный съезд физиологов, биохимиков и фармакологов, 461, М., 1947.
- Капланский С. и Капанская С., Вопросы медицинской химии, 1, 49, 1949.
- Книпст И., «Бюллетень экспериментальной биологии и медицины», 21, 19, 1946.
- Коновалов Н., «Клиническая медицина», 25, 3, 1947.
- Корягина М. и Карлина М., «Физиологический журнал СССР», 29, 576, 1940.
- Костин С., цит. по В. Данилевскому, «Лецитин».
- Коштойац Х., Известия Академии наук СССР, Серия биологическая, № 2, 170, 1945.

- Коштованц Х., Обзор
смерти И. П. Павл
Краевский Н., Тру
1943.
Кратина К., На
1926.
Кручакова Ф., Во
Курцин О., Тезисы
АМН СССР 3—7
Ланг Г., Труды 1-й
Левонтин М., Тру
ментальной меди
Леглер Ф. и Нед
1951.
Лейтес С., Тезисы
ному питанию, 16
Лейтес С., «Архив
Лейтес С., «Успехи
Лейтес М., Новост
и больного челов
Липшиц Р., Вопрос
89, 1952.
Лунин Н., Ueber die
des Thiers, дисс.,
Лунин Н., Ztschr.
Макарычев А. и
тута питания АМ
Манакон А., Тру
ментальной меди
Манассеин В.,
за 1867—1868 гг
Маршалкович
дицина», 15, 114
Маслов М., Труды
1948.
Михнев А., Опыт
леваниях печени
Мясников А. Л.
Мясников А. Л.
град, 1947), 443
Мясников А. Л.
Недзвецкий С.,
Нейфах С., «Усп
Окунев Н. и Бл
Павлов И. П., Л
вание сочинени
Павлов И. П.,
русских врачей
изд. 2-е, т. 2,
Павлов Г., «Бю
354, 24, 312, 19
Палладин А.
Wzshr., 2, 1366
Палладин А. и
Палладин А. и
Палладин А. и
100, 1924.
Пашутин В., К
1902.

- Коштойанц Х., Объединенная сессия, посвященная 10-летию со дня смерти И. П. Павлова (1946), 131, АН СССР, М., 1948.
- Краевский Н., Труды 1-й терапевтической конференции, 424, Горький, 1943.
- Кратина К., Наукові записки Україн. біохем. інституту, 1, 129, 1926.
- Кручакова Ф., Вопросы питания, 11, в. 3, 16, 1952.
- Курцин О., Тезисы докладов на научной сессии Института питания АМН СССР 3—7 февраля 1949 г., 7.
- Ланг Г., Труды 1-й терапевтической конференции, 406, Горький, 1943.
- Левонтин М., Труды и материалы Свердловского института экспериментальной медицины, сб. 4, 149, 1940.
- Леглер Ф. и Недзвецкий С., Вопросы медицинской химии, 3, 143, 1951.
- Лейтес С., Тезисы докладов и выступления на конференции по лечебному питанию, 164, 41, М., 1950.
- Лейтес С., «Архив патологии», 9, в. 3, 80, 1947.
- Лейтес С., «Успехи современной биологии», 22, 231, 1946; 25, 215, 1948.
- Лейтес М., Новости медицины, в. 22, «Новое в питании здорового и больного человека», 53, 31, 1951.
- Липшиц Р., Вопросы экспериментальной биологии и медицины, в. 1, 89, 1952.
- Лунин Н., Ueber die Bedeutung d. Anorganischen Salze für die Ernährung des Thiers, дисс., Дерпт, 1880.
- Лунин Н., Ztschr. physiol. Chemie, 5, 31, 1881.
- Макарычев А. и Сергеева М., Доклад на научной сессии Института питания АМН СССР, 1952.
- Мананов А., Труды и материалы Свердловского института экспериментальной медицины, сб. 4, 156, 1940.
- Манассеин В., Архив клиники внутренних болезней С. П. Боткина за 1867—1868 гг., т. I, 122, 1869.
- Маршалкович Д., Биншток М. и Литвак И., «Клиническая медицина», 15, 1148, 1937.
- Маслов М., Труды VI Всесоюзного съезда детских врачей, 37, М., 1948.
- Михнев А., Опыт клинического изучения нарушений обмена при заболеваниях печени, Госмедиздат УССР, Киев, 1950.
- Мясников А. Л., Болезни печени, изд. 3-е, М., 1949.
- Мясников А. Л., Труды XIII Всесоюзного съезда терапевтов (Ленинград, 1947), 443, Медгиз, Л., 1949а.
- Мясников А. Л., «Клиническая медицина», 28, 3, 1950.
- Недзвецкий С., «Биохимия», 12, 314, 1947.
- Нейфах С., «Успехи современной биологии», 23, 1, 1947.
- Окунев Н. и Благоразумова М., «Биохимия», 14, 208, 1949.
- Павлов И. П., Лекции о работе главных пищеварительных желез, Собрание сочинений, изд. 2-е, т. 2, кн. 2, стр. 170, 1951.
- Павлов И. П., Речь, читанная на торжественном заседании Общества русских врачей в память С. П. Боткина, 1899, Собрание сочинений, изд. 2-е, т. 2, кн. 2, 247, 1951.
- Павлов Г., «Бюллетень экспериментальной биологии и медицины», 23, 354, 24, 312, 1947; 25, 244, 1948.
- Палладин А. (совместно с Г. Городиской и А. Кудрявцевой), Klin. Wschr., 2, 1366, 1923.
- Палладин А. и Валленбургер Л., С. г. Soc. biol., 78, 111, 1915.
- Палладин А. и Кудрявцева А., «Врачебное дело», 3—5, 363, 1923.
- Палладин А. и Кудрявцева А., Biochem. Ztschr., 152, 373 и 156, 100, 1924.
- Пашутин В., Курс общей и экспериментальной патологии, II, 1, СПб, 1902.

- Песикова Л., Новости медицины, вып. 22, «Новое в питании больного и здорового человека», 64, 1951.
- Подвысоцкий В., Основы общей патологии, 1, изд. 2-е, 1894.
- Пытель А., Печеночно-почечный синдром в хирургии (гепатонефриты). Сталинград, 1938.
- Руфанов И., «Советская хирургия», 5, 391, 1933.
- Румянцев А., «Архив патологии», 11, в. 5, 48, 1949.
- Салтыков, Verhandl. d. Deutsch. pathol. Gesellsch., 14, 228, 1914.
- Северин С., VII Всесоюзный съезд физиологов, биохимиков и фармакологов, Доклады, 482, М., 1947.
- Толкачевская Н., Ztschr. physiol. Chemie, 185, 28, 1929.
- Трусов В., «Биохимия», 15, 495, 1950.
- Труфанов В., «Биохимия», 11, 33, 1946.
- Умиков Н., К биологии фосфора, дисс., СПб, 1895.
- Утевский А., Биохимия адреналина, Харьков, 1939; VII Всесоюзный съезд физиологов, биохимиков и фармакологов, Доклады, 354, М., 1947.
- Фершт М., «Вопросы питания», 11, в. 2, 55, 1952.
- Франкфурт А., Гепато-ренальный синдром, изд. Киевского института питания, Киев, 1940.
- Халатов С., Холестериновая болезнь, Медгиз, М., 1946.
- Хвиливицкая М., Сборник под ред. проф. М. В. Черноруцкого, 128, Л., 1947.
- Цинзерлинг В., Virch. Arch., 255, 677, 1925.
- Черкес Г., Тезисы докладов на сессии Института питания АМН СССР 3—7 февраля 1949 г.
- Черкес Г., Тезисы докладов и выступления на юбилейной сессии Института питания АМН СССР, 1950а.
- Черкес Г., Труды АМН СССР, «Вопросы питания», в. 2, 60, М., 1950б.
- Черкес Г., Тезисы докладов на научной сессии Института питания АМН СССР, М., 1952.
- Черкес Г., «Биохимия», 17, в. 6, 1952а.
- Черкес Л., Сборник «О голоде», посвященный памяти В. Короленко, 95, Харьков, 1922.
- Черкес Л., Biochem. Ztschr., 133, 76, 1922.
- Черкес Л., V Всесоюзный съезд физиологов, биохимиков и фармакологов, М., 1934; см. «Вопросы питания», 4, 13, 1935.
- Черкес Л., «Бюллетень экспериментальной биологии и медицины», 4, 361, 1937а.
- Черкес Л., VI Всесоюзный съезд физиологов, биохимиков и фармакологов, сборник докладов, 307, Тбилиси, 1937б.
- Черкес Л., «Клиническая медицина», 15, 1047, 1937в; 23, 3, 1945; 29, 12, 1951.
- Черкес Л., VII Всесоюзный съезд физиологов, биохимиков и фармакологов, Доклады, 440, М., 1947.
- Черкес Л., Труды XIII Всесоюзного съезда терапевтов. (Ленинград, 1947), 433, 1949.
- Черкес Л. и Черкес Г., «Бюллетень экспериментальной биологии и медицины», 26, 287, 1948.
- Черкес Л. и Черкес Г., «Архив патологии», 11, в. 5, 38, 1949.
- Шарпенак А., Труды АМН СССР, «Вопросы питания», Роль белка в питании, в. 2, 10, М., 1950.
- Шишова О., «Биохимия», 12, 201, 1947.
- Юдаев Н., «Успехи современной биологии», 30, 176, 1950.

Abels J.,
Allan F.,
pathol.,
Amdur M.,
Antopol,
Artom C.,
1947.
Aschken,
Ashburn,
23, 159,
Badger E.,
Barclay,
Barrett,
Beams A.,
Beattie J.,
Beattie J.,
Bennett,
Bennett,
Bennett,
Bennett,
Bennett,
Berg P., J.,
Berman,
Bernheim,
121, 55,
Best C., A.,
Best C., X,
ний, 36,
Best C., C.,
Best C., I.,
Best C. a.,
Best C.,
Blewett,
Block R.,
продукт,
Bolene C.,
1949.
Borglin,
Boyd G.,
Broun G.,
Brückner,
6, fasc.,
Burke K.,
Calder E.,
Cayer D.,
Channon,
Charple,
Clarkson,
Clayton,
Copeland,
Copeland,
Cornatz,
Daft F.,
Soc. ex.,
Davidson,
Davis J.,
605, 19

Иностранная

- Abels J., Kupel C. a. oth., Proc. Soc. exper. biol. a. med., 54, 157, 1943.
 Allan F., Bowie D., MacLeod J. a. Robinson W., Brit j. exper. pathol., 5, 75, 1924.
 Amdur M., Norris L. a. Henser G., J. biol. chem., 164, 783, 1946.
 Antopol W. a. Unna K., Canc. res., 2, 694, 1942.
 Artom C. a. Cornatzer W., J. biol. chem., 165, 393, 1946; 171, 779, 1947.
 Aschkenasy A. et Mignot J., C. r. Soc. biol., 141, 19, 1947.
 Ashburne L., Endicott K., Daft F. a. Lillie R., Amer. j. pathol., 23, 159, 1947.
 Badger E., J. biol. chem., 153, 183, 1944.
 Barclay J., Kenney R. a. Cooke W., Brit. med., j., ii, 298, 1945.
 Barrett H., Best C. a. Ridout J., J. physiol., 93, 367, 1938.
 Beams A., J. Amer. med. assoc., 130, 190, 1946.
 Beattie J. a. Marshall J., Nature, 154, 547, 1944.
 Beattie J., a. Herbert P. a. oth., Brit. med. j., i, 209, 1944.
 Bennett M., J. biol. chem., 163, 247, 1946.
 Bennett M., Papers presented at 116th meeting, Sept., 1949.
 Bennett M., Floyd N. a. Cammarot M., Growth, 8, 89, 1944.
 Bennett M., Medes G. a. Toennies G., Growth, 8, 59, 1944.
 Bennett M. a. Toennis G., J. biol. chem., 163, 235, 1946.
 Berg P., J. biol. chem., 190, 31, 1951.
 Berman C., Primary carcinoma of the liver, London, 1951.
 Bernheim F. a. Bernheim M., Amer. j. physiol., 104, 438, 1933; 121, 55, 1938.
 Best C., Acta med. Scandinav., 131, 503, 1948.
 Best C., XV Международный физиологический конгресс. Тезисы сообщений, 36, Л.—М., 1935.
 Best C., Channon H. a. Ridout J., J. Physiol., 81, 409, 1934.
 Best C., Hartroft W., Lucas C., Brit. med. j., ii, 1001, 1949.
 Best C., Huntsman M., J. physiol., 75, 405, 1932; 83, 255, 1935.
 Best C., Ridout J. a. Lucas C., Bioch. j., 48, 448, 452, 1951.
 Best C., Ridout J. a. Lucas C., Bioch. j., 48, 448, 452, 1951.
 Blewette M., Campbell J. a. Olley J., Nature, 164, 621, 1949.
 Block R. a. Bolling D., Аминокислотный состав белков и пищевых продуктов, Издательство иностранной литературы, М., 1949.
 Bolene C., Stuler J., Harris E. a. Kats U., Feder proc., 8, 13, 1949.
 Borglin N., Acta pharmacol. a. toxicol., suppl. 1, 3, 123, 1947.
 Boyd G., Bioch. j., 47, proc. XLVII, 1950.
 Broun G. a. Muether R., J. Amer. med. assoc., 113, 1403, 1942.
 Brückner R. a. Viollien G., Helvetia physiol. a. pharmacol. acta, 6, fasc. 1, C3, 1948.
 Burke K., Nistrom R. a. Johnson B., J. biol. chem., 188, 723, 1951.
 Calder R., J. exper. med., 79, 215, 1944.
 Cayer D. a. Cornatzer W., South. med. j., 42, 669, 1949.
 Channon H., Loach J., Loizidou P., Bioch. j., 82, 976, 1938.
 Charplless G. a. Sabol M., J. nutrit., 25, 113, 1943.
 Clarkson M. a. Best C., Science, 105, 622, 1917.
 Clayton C. a. Bauman C., Canc. res., 9, 575, 1949.
 Copeland D., Proc. Soc. exp. biol. a. med., 57, 33, 1944.
 Copeland D. a. Salmon W., Amer. j. pathol., 22, 1059, 1946.
 Cornatzer W. a. Cayer D., South. med. j., 43, 212, 1950.
 Daft F., Sebrell W. a. Lillie R., Feder proc., 1, 188, 1942; Proc. Soc. exp. biol. a. med., 50, 1, 1942.
 Davidson J., Meyer W., Circulation, 3, 332, 1952.
 Davis J., Amer. j. physiol., 142, 65, 213, 402, 404, 1946; Science, 104, 37, 605, 1946a.

- Davis J. a. Gross J., Amer. j. physiol., 144, 444, 1945.
 Davis L. a. Brown A., Blood, 2, 407, 1947.
 Dessau F. a. Oleson J., Proc. Soc. exp. biol. a. med., 64, 278, 1947.
 Dinning J., Keith C. a. Day P., Arch. biochem., 24, 463, 1949.
 Dinning J., Keith C., Davis P. a. Day P., Arch. biochem., 27, 89, 1950a.
 Dinning J., Keith C., Parsons J. a. Day P., J. nutrit., 42, 81, 1950b.
 Dinning J., Payne L. a. Day P., Arch. biochem., 27, 467, 1950; J. nutrit., 43, 525, 1951.
 Dubnoff J., Arch. biochem.: a) 22, 474, 1949; b) 24, 251, 1949; c) J. biol. chem., 176, 789, 1949; d) Feder. proc., 8, 195, 1949.
 Eckhardt R., J. clin. investig., 29, 227, 1950.
 Elvehjem C., Symposium prepared under the auspices of the council on foods a. nutrition, 229 (Handbook of nutrition), 1943.
 Engel R., J. nutrit., 24, 75, 1942; 25, 441, 1943; 36, 739, 1948; J. biol. chem., 144, 701, 1942; Proc. Soc. exp. biol. a. med., 50, 193, 1942.
 Engel R., Copeland D. a. Salmon W., Ann. New York acad. Sci., 49, 49, 1947.
 Engel R. a. Phillips P., J. nutrit., 18, 329, 1939.
 Engel R. a. Salmon W., J. nutrit., 22, 109, 1941.
 Erickson C. a. Goebbel W., Feder. proc., 8, 354, 1949.
 Everett M., Medical biochemistry, 1946.
 Fahr T., Virch. Arch., 205, 397, 1911.
 Fishman W. a. Artom C., J. biol. chem., 145, 345, 1942; Proc. Soc. exp. biol. a. med., 57, 241, 1944.
 Fraser A., Nature, 157, 414, 1946.
 Funk C., Die Vitamine, 3. Aufl., 1924.
 Gates E., J. Amer. med. assoc., 142, 1136, 1950.
 Gillman J. a. Gillman T., Arch. pathol., 40, 239, 1945.
 Goisman J., Lindgren F., Elliot H., Science, 111, 166, 1950.
 Griffin A., Clayton C. a. Baumann C., Canc. res., 9, 82, 1949.
 Griffith W., J. nutrit., 19, 437, 1940; Biol. action of vitamins, Symposium. Edited by E. Evans, 169, 3 edit., 1944.
 György P., Proc. Soc. exp. biol. a. med., 57, 52, 1944; 60, 344, 1945; Amer. j. clin. pathol., 14, 67, 1944a.
 György a. Goldblatt H., J. exper. med., 70, 185, 1939; 72, 1, 1940; 75, 355, 1942; 89, 245, 1949; 90, 73, 1949a; Proc. Soc. exp. biol. a. med., 46, 492, 1941; Science, 102, 451, 1945.
 György P., Polling E. a. Goldblatt H., Proc. Soc. exp. biol. a. med., 47, 41, 1941.
 György P. a. Rose C., Proc. Soc. exper. biol. a. med., 73, 372, 1950.
 György P., Rose C. a. Goldblatt H., Proc. Soc. exper. biol. a. med., 67, 67, 1948.
 Handler P., Proc. Soc. exper. biol. a. med., 70, 70, 1949.
 Handler P. a. Bernheim F., Proc. Soc. exper. biol. a. med., 72, 569, 1949; Amer. j. physiol., 162, 189, 1950; 162, 375, 368, 1950a.
 Handler A. a. Follis R., J. nutrit., 35, 669, 1948.
 Hartroft W. a. Ridout J., Amer. j. pathol., 27, 951, 1951.
 Hartroft W. a. Best C., Science, 105, 315, 1947; Brit. med. j., 423, 4601, 1949.
 Hassan A. a. Drummond J., Biochem. j., 21, 653, 1927.
 Hawkins R. a. Nishikawara M., Bioch. j., 48, 276, 1951.
 Hegsted D., Kinney T. a. Cartaja, Amer. j. pathol., 24, 722, 1948.
 Heppel L., Neal P., Daft F. a. oth., J. industr. hyg. a. toxicol., 27, 15, 1945.
 Higgins C., Joneson O. a. Mann F., Proc. Staff Meetings Mayo Clinic, 20, 320, 1945.
 Himsworth H., Lectures on the liver a. its diseases, 2 ed., 1950.
 His W., Arch. exper. pathol. a. pharmacol., 22, 253, 1887.

Hoagland
 health,
 Hofmeister
 Holman
 Jacobson
 гий,
 Juckes T.
 Juckes T.
 1950.
 Kanasz
 Kelley B.
 Kensler
 Kensler
 Kinsell
 Klein a.
 Kutsche
 Kutumbi
 Delhi
 Lalich J.
 Lecoque
 Li T., a. F.
 Li T., Fr
 166, 19
 Lillie R.
 Lucas C.
 Luecke
 McCay I.
 McConn
 McHenr
 McKibb
 McKibb
 1944.
 McKibb
 Macken
 180, 9
 Macker
 Messin
 189, 1
 Miller
 Miller
 med.,
 Mills C.
 Moosn
 24, 2
 Morris
 1950.
 Morris
 Mottra
 1922
 Moxon
 Muntz
 Mulfo
 Nelson
 Newbo
 Nicho
 Ogins
 Perlzv
 ски
 Philp
 Plaut

- Hoagland C., Labby D., Kundell H. a. Schenk, Amer. j. publ. health, 36, 1287, 1946.
- Hofmeister F., Arch. exper. pathol. u. pharmacol., 33, 198, 1894.
- Holman R., J. exper. med., 81, 399, 1945.
- Jacobson, цит. по Пытелю А., «Печеночно-почечный синдром в хирургии», Сталинград, 20, 1938.
- Juckes T., Choline, Ann. rev. biochem., 26, 193, 1947.
- Juckes T., Stockstad E., Broquist H., Arch. biochem., 25, 453, 1950.
- Kanasz u. Laszlo, Ztschr. ges. exper. Med., 32, 490, 1933.
- Kelley B., Totter J., a. Day P., J. biol. chem., 187, 529, 1950.
- Kensler C. a. Langemann H., Canc. res., 11, 264, 1951.
- Kensler C., Sugiura K. a. oth., Science, 91, 623, 1940; 93, 308, 1941.
- Kinsell L., Michaelis G., Annales int. med., 29, 581, 1948.
- Klein a. Handler P., J. biol. chem., 144, 537, 1942.
- Kutscher W. u. Sieg H., Naturwissenschaften, 37, 451, 1950.
- Kutumbiah P., Rep. of the Scient advisory board for the year, New Delhi, India, 133, 1946.
- Lalich J., Kline B. a. Rusch H., Arch. pathol., 48, 583, 1949.
- Lecoque R., C. r. Soc. biol., 143, 655, 1949.
- Li T., a. Freeman S., Amer. j. physiol., 148, 358, 1947.
- Li T., Freeman S., Hough V. a. Gunn F., Amer. j. physiol., 145, 166, 1945.
- Lillie R., Daft F. a. Sebrell W., Publ. health rep., 56, 1255, 1941.
- Lucas C. a. Best C., Vitamins a. hormones, 1, 1, 1943.
- Luecke R. a. Pearson P., J. biol. chem., 155, 507, 1944.
- McCay D., The protein element in nutrition, London, 1912.
- McConnell K. a. Portman O., J. biol. chem., 195, 277, 1952.
- McHenry E., J. physiol., 86, 27 P., 1936; Science, 86, 200, 1937.
- McKibbin J., Ferry R. a. oth., J. labor. a. clin. med., 30, 422, 1945a.
- McKibbin J., Tayer S. a. Stare F., J. labor. a. clin. med., 29, 1109, 1944.
- McKibbin J. a. Dutra, idem, 30, 301, 1945.
- Mackenzie C., Chandler G., a. oth., J. biol. chem., 169, 757, 1947; 180, 99, 1949.
- Mackenzie C. a. du Vigneaud V., J. biol. chem., 185, 185, 1950.
- Messinger W., Porosowska J. a. Steele J., Arch. int. med., 86, 189, 1950.
- Miller L., Rogers C. a. oth., Amer. j. med. sci., 214, 84, 1947.
- Miller L. a. Whipple G., Amer. j. med. sci., 199, 204, 1940; J. exper. med., 76, 421, 1942.
- Mills C., Proc. Soc. exper. biol. a. med., 54, 265, 1943.
- Moosnick F., Schleicher E. a. Peterson W., J. clin. investig., 24, 278, 1945.
- Morrison L. a. Gonzales W., Proc. Soc. exper. biol. a. med., 73, 37, 1950.
- Morrison L. a. Rossi A., Proc. Soc. exper. biol. a. med., 69, 283, 1948.
- Mottram J., Gramer W. a. Drew A., Brit. j. exper. pathol., 3, 179, 1922.
- Moxon A. a. Rhian M., Physiol. rev., 23, 305, 1943.
- Muntz J., J. biol. chem., 182, 489, 1950.
- Mulford D. a. Griffith W., J. nutrit., 23, 31, 1942.
- Nelson A., Fitzhugh O. a. Calvery H., Canc. res., 3, 230, 1943.
- Newbrough L. a. March P., Arch. int. med., 36, 682, 1925.
- Nichol C. a. Welch A., Proc. Soc. exper. biol. a. med., 74, 403, 1950.
- Oginsky E., Arch. biochem., 26, 327, 1950.
- Perlzweig W., Hanes F. a. oth., XV Международный физиологический конгресс. Тезисы сообщений, 324, Л.—М., 1935.
- Philpott N., Hendelman M., Amer. j. gynec. a. obstetr., 57, 125, 1949.
- Plaut G., Bethel J. a. Landry H., J. biol. chem., 184, 795, 1950.

- Popper H. a. Chinn H., Proc. Soc. exper. biol. a. med., 49, 202, 1942.
 Popper H., Koch-Weser D. a. Szanto P., Proc. Soc. exper. biol. a. med., 71, 688, 1949.
 Rao P., Proc. Indian Acad. Sci., 14, 310, 1941.
 Reader V. a. Drummond J., J. physiol., 59, 472, 1925.
 Richardson J. a. Suffern J., Brit. med. j., 11, 156, 1945.
 Russakoff A. a. Blumberg H., Ann. intern. med., 21, 848, 1944.
 Sakami W., J. biol. chem., 176, 995, 1948; 179, 495, 1949.
 Sakami W. a. Welch A., J. biol. chem., 187, 379, 1950.
 Schaeffer A., Copeland D. a. Salmon W., Canc. res., 9, 608, 1949.
 Schaeffer A., Salmon W., Strength Proc. Soc. exp. biol. a. med., 71, 193 и 202, 1949.
 Schaeffer A., Salmon W., Strength a. Copeland D., J. nutrit., 40, 95, 1950.
 Schultz J. a. Lewis H., J. biol. chem., 133, 199, 1940.
 Sharpless G. a. Sabol M., J. nutrit., 25, 113, 1943.
 Shipley R., Chudzik E. a. György P., Arch. biochem., 16, 301, 1948.
 Singal S., Sydenstricker V. a. Zitterlejohnne J., J. biol. chem., 176, 1063, 1948.
 Siperstein M., Chaikoff J. a. Chernick S., Science, 113, 747, 1951.
 Solandt D. a. Best C., Nature, 144, 376, 1939.
 Steiner A., Proc. Soc. exper. biol. a. med., 38, 231, 1938; 39, 411, 1938; Arch. pathol., 45, 327, 1948.
 Steiner A. a. Domanski B., Proc. Soc. exper. biol. a. med., 55, 236, 1944.
 Steiner A., Kendall F. a. Bevans M., Amer. heart j., 38, 34, 1949.
 Stetten de W., J. biol. chem., 138, 487, 1941; 140, 143, 1941a; 142, 629; 144, 501, 1942.
 Stetten de W. a. Grail G., J. biol. chem., 144, 175, 1942.
 Stetten de W. a. Salcedo J., J. biol. chem., 156, 27, 1944; J. nutrit., 29, 167, 171, 1945.
 Strecker A., Annales d. chemie et pharmacie, 70, 149, 1849; 123, 353, 1862.
 Strong L. a. Frances L., Amer. j. cancer, 38, 399, 1940.
 Sure B., J. nutrit., 19, 71, 1940.
 Tannenbaum A. a. Silverstone H., Canc. res., 7, 711, 1947; 9, 162, 1949.
 Taylor A. a. Pollack M., Canc. res., 2, 223, 1942.
 Toennies G., Bennet M. a. Medes G., Growth, 7, 251, 1943; 8, 59, 1944.
 Tucker H. a. Eckstein H., J. biol. chem., 121, 479, 1937.
 Tyner E., Lewis H. a. Eckstein H., J. biol. chem., 187, 651, 1950.
 Victor J. a. Pappenheimer A., J. exper. med., 82, 375, 1945.
 Vigneaud du V., Chandler J., Cohn M. a. Brown G., J. biol. chem., 134, 787, 1940.
 Vigneaud du V., Chandler J., Moyer A. a. Kappel D., J. biol. chem., 136, 57, 1939.
 Vigneaud du V., Cohn M., Chandler J., Schenck J. a. Simmonds S., J. biol. chem., 140, 625, 1941.
 Vigneaud du V., Rossler C. a. Rachele J., Science, 112, 267, 1950.
 Viollier, Helvet. chim. acta, 31, 387, 1948.
 Waterlow J., Fatty liver disease in infants in the British West Indies London, 1948.
 Williams J., J. biol. chem., 191, 23, 1951.
 Wilson, J. cancer res., 11, 290, 1951.
 Wertheimer E., Pflüger's Arch. ges. Physiol., 213, 262, 1921.

Абельс (А)
 Абрикосо
 Азявчик
 Акатов (А)
 Аллен (А)
 Альперн
 Амдур (А)
 Аничков
 Аносов (А)
 Антопол
 Аптекарь
 Артом (А)
 Афанасьев
 Ашкенази
 Ашбурн

Барретт
 Беджер
 Беннет (А)
 Берг (В)
 Берклей
 Берман
 Бернхейм
 Бест (А)
 98, 12
 Бимс (В)
 Битти (А)
 Благора
 Блевитт
 Блок (В)
 Болен
 Бондаре
 Борглин
 Боткин
 Бойд (А)
 Браунш
 Бренер
 Броун
 Брюкне
 Бурден
 Быков
 Бюрке

Вайль
 Ватерл
 Вертхе

пер

ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ¹

- Абельс (Abels I.) 121, 160
 Абрикосов А. 66
 Азявчик А. 140
 Акатов Н. 100
 Аллен (Allan N.) 8
 Альперн Д. 137
 Амдур (Amdur M.) 86
 Аничков Н. 114, 115
 Аносов Н. 136
 Антопол (Antopol W.) 88, 91
 Аптекарь С. 139, 140
 Артом (Artom C.) 50, 1144
 Афанасьев В. 67
 Ашкенази (Aschkenasy A.) 123
 Ашбурн (Ashburne L.) 63
- Барретт (Barrett H.) 57, 94, 149
 Беджер (Badger E.) 37
 Беннет (Bennett M.) 32
 Берг (Berg P.) 18, 34
 Берклей (Barclay I.) 155
 Берман (Berman C.) 65
 Бернхейм (Bernheim F.) 17
 Бест (Best C.) 8, 9, 51, 52, 58, 68, 98, 121.
 Бимс (Beams A.) 155
 Битти (Beattie J.) 149, 155
 Благоразумова М. 116
 Блевитт (Blewette M.) 113
 Блок (Block R.) 41
 Болен (Boleme C.) 119
 Бондаренко Б. 92
 Борглин (Borglin W.) 51
 Боткин С. 78
 Бойд (Boyd G.) 36
 Браунштейн А. 20, 33, 51, 86, 124
 Бренер М. 26
 Броун (Broun G.) 154
 Брюкнер (Brückner R.) 83
 Бурденко Н. 78
 Быков К. 82
 Бюрке (Burke K.) 36, 51
- Вайль С. 98, 99, 100, 140
 Ватерлов (Waterlow I.) 64, 65
 Вертхеймер (Wertheimer B.) 81
- Виктор (Victor J.) 63, 121
 Виленкина Г. 33
 Вильсон (Wilson J.) 89
 Вильямс (Williams J.) 19
 Волкова К., 101, 117, 119.
- Гандельман А. 97
 Гаркави П. 23, 25
 Гаршин В. 100, 141.
 Гефен Е. 66
 Гетс (Gates E.) 158
 Гиллман (Gillman I.) 65
 Гис (His W.) 28
 Гиэрги (György P.) 9, 51, 61, 62, 63, 67, 70, 71, 73, 75, 78, 90, 106, 113, 122, 123, 128, 138, 139, 143, 146, 154, 157, 158
 Гольдштейн Б. 23, 64, 97, 140
 Горожанкина Л. 41, 96
 Горяченкова Е. 86, 108
 Гофман (Gofman I.) 116
 Гофмейстер (Hofmeister F.) 28, 153
 Гриффин (Griffin A.) 91
 Гриффитс (Griffith W.) 72, 75
 Гулевич В. 5, 6, 7, 12, 24, 31
- Давидсон (Davidson J.) 118
 Давыдовский И. 66, 99, 100, 140
 Дайнинг (Dinning I.) 14, 18, 19, 129
 Данилевский А. 6, 7
 Данилевский В. 7, 159
 Дафт (Daft F.) 61, 64
 Девис (Davis J.) 46, 47, 133, 136, 137, 159
 Девис (Davis L.) 132
 Дессау (Dessau F.) 74
 Джукс (Jukes G.) 86, 129
 Динерман А. 81, 102, 103, 107
 Дубнов (Dubnoff I.) 17, 18
 Дю Виньо (du Vigneaud V.) 10, 11, 22, 33
 Дьяконов К. 5, 6, 112
- Ефремов В. 127

¹ При наличии нескольких соавторов в указатель внесен только первый из них.

Заманский В. 152
Захарова М. 46
Зеленский М. 159
Зитлер Т. 112, 149.

Игнатовский А. 114
Израэль Б. 152
Исиченко Н. 56

Каган Я. 92
Калдер (Calder K.) 76, 77
Капланский С. 9, 52, 68, 103
Канош (Canoz) 118
Кларксон (Clarkson M.) 47
Кейер (Cayer D.) 144, 156
Кенслер (Kensler C.) 91, 92
Келлей (Kelley B.) 108
Клейн (Klein M.) 17
Кинселл (Kinsell L.) 156
Клейтон (Clayton C.) 127
Книпст И. 136
Костин С. 159
Коновалов Н. 82
Корягина М. 135
Копланд (Copeland D.) 88, 89
Коштойац Х. 135
Краевский Н. 100, 141
Кратинова К. 138
Кручакова Ф. 23
Курцин О. 97
Кутумбиях (Kutumbiach P.) 64, 147
Кутчер (Kutscher W.) 48

Ланг Г. 26
Левонтин М. 152
Леглер Ф. 115
Лелич (Lalich J.) 83
Лейтес С. 8, 10, 45, 49, 56, 57, 60,
94, 97, 114, 147, 149, 157, 159
Ли (Li T.) 151
Лили (Lillie R.) 68
Липкина Е. 149
Лунин Н. 6
Люкас (Lucas C.) 52

Макарычев А. 80
Мак Генри (McHenry E.) 122
Мак Кей (McCay D.) 77
Макензи (Mackenzie C.) 24
Мак Киббин (McKibbin J.) 44, 59,
60, 130, 145
Мак Коннелл (McConnel K.) 153
Манаков А. 152
Манассеин В. 94
Маршалкович Д. 159
Маслов М. 99
Мессингер (Messinger W.) 116
Миллер (Miller L.) 102, 149
Миллс (Mills C.) 44
Михнев А. 78
Моксон (Moxon A.) 151, 152, 153, 154

Моррисон (Morrison L.) 46, 118, 119
Мотрем (Mottram J.) 49
Мусник (Moosnick F.) 46, 47, 132
Мюнтц (Müntz J.) 17
Мюльфорд (Mulford D.) 96
Мясников А. 65, 66, 67, 68, 78, 119,
154, 157

Недзвецкий С. 116
Нейфах С. 38
Нельсон (Nelson A.) 66
Ничол (Nichol C.) 19
Ньюбэрг (Newbourgh E.) 104

Огинский (Oginsky E.) 14
Окунев Н. 116

Павлов И. П. 54, 116, 145, 161
Павлов Г. 56, 60
Палладин А. 22, 23
Пашутин В. 7
Песикова Л. 159
Перльцвейг (Perlzweig W.) 118
Плаут (Plaut T.) 131
Подвысоцкий В. 94
Поппер (Popper H.) 133, 150
Пытель А. 78

Рао (Rao P.) 64
Ридер (Reader V.) 105
Ричардсон (Richardson J.) 155
Румянцев А. 102
Руссаков (Russakow A.) 154
Руфанов И. 78
Саками (Sakami W.) 34
Салтыков С. 114
Северин С. 24
Сергеева М. 140
Сиперштейн (Siperstein M.) 117
Соландт (Solandt D.) 134
Статкевич П. 94
Стеттен (Stetten W.) 11, 31, 49, 50,
58, 107, 111
Стражеско Н. 78
Стронг (Strong L.) 90

Тайнер (Tyner E.) 107
Такер (Tucker H.) 10
Танненбаум (Tannenbaum A.) 88
Тейлор (Taylor A.) 90
Теннис (Toennies G.) 32
Толкачевская Н. 24
Трусов В. 40
Труфанов В. 67

Умиков Н. 7
Утевский А. 25

Фар (Fahr T.) 67
Фершт М. 15, 131
Филпотт (Philpott N.) 158

Фишман (F)
Фрезер (F)
Франкфурт
Функ (Fur)

Хавкинс
Халатов
Хандлер (H)
142

Хартрофт
75, 76

Хассан (H)

Хвиливиц

Хегштедт

Химсворт

Хиппл (H)

Хиггинс

Хогланд

Холман

Цинзерли

Чайка Е

Черкес 1

127, 13

Фишман (Fishman W.) 108
Фрезер (Fraser A.) 49
Франкфурт А. 78
Функ (Funk C.) 53

Хавкинс (Hawkins R.) 135, 137
Халатов С. 56
Хандлер (Handler P.) 17, 55, 77, 141,
142
Хартрофт (Hartroft W.) 57, 68, 74,
75, 76
Хассан (Hassan A.) 105
Хвиливицкая М. 26
Хегштедт (Hegstedt D.) 133
Химсвортс (Himsworth H.) 65, 70
Хиппл (Heppel L.) 150
Хиггинс (Higgins G.) 47
Хогланд (Hoagland C.) 157
Холман (Holman R.) 101

Цинзерлинг В. 117

Чайка Е. 100
Черкес Г. 27, 81, 98, 99, 121, 124,
127, 139, 142, 160.

Черкес Л. 39, 51, 64, 67, 68, 69, 73,
77, 97, 98, 102, 103, 122, 127, 131

Шарпенак Э. 107
Шеффер (Schaeffer A.) 89, 128
Шарплесс (Sharpless G.) 87
Шиплей (Shipley R.) 138, 142, 143
Шишова О. 24
Шрейберг Г. 8
Штейнер (Steiner A.) 115, 118
Штрекер (Strecker A.) 5
Шультц (Schultz J.) 152
Шур (Sure R.) 84, 85

Экхардт (Eckhard R.) 155
Эльвегьем С. (Elvehjem C.) 79
Энгель (Engel R.) 40, 41, 42, 50, 80,
89, 90, 102, 111, 120, 123, 130, 131
Эриксон (Erickson C.) 89
Эверт (Everett M.) 50

Юдаев И. 25

Якобсон (Jacobson) 79

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Авитаминоз в результате холиновой недостаточности 51, 147
 — интерферированный 39, 125
 Адреналин, происхождение CH_3 -группы 25
 Адренокортикальный гормон 142
 Аминоптерин, антагонизм с фолиевой кислотой 18
 — влияние на активность холиноксидазы 18, 19
 Анемия (см. также кроветворение), ацетилхолин при ней 136
 — вызванная апротеинозом 130, 131
 — — холином 46, 133, 136
 — — холиновой недостаточностью 90, 130
 — лецитин как терапевтическое средство 159
 — предраковая 90
 — холин, лечение им 46, 132, 159
 Ансерин 24
 Апротеиноз (и гипопротеиноз), вторичная холиновая недостаточность при нем 64, 66, 97, 147, 160
 — вторичный 98, 147, 160
 — действие метионина 97, 103
 — — холина 97, 147
 — и витамин B_{12} 128
 — — интоксикация бензолом 150
 — нарушения кроветворения 130, 131
 — — печени 97
 — — почек 98
 — никотиновая кислота, действие при нем 126, 127
 — отек (и асцит) при нем, действие холина 102
 — при гипотиреозе 139—140
 — рост волос 103
 — цистин, отягощающее действие 105
 — ядра клеток, влияние холина 102
 Арахидоновая кислота 53
 — — усиление липотропного действия холина 111
 Аргинин, влияние на рост 35
 — синтез креатина 22
 — — эндогенное образование 35
 Арсенохолин, липотропные свойства 59
 Аскорбиновая кислота, влияние на развитие атеросклероза 119
 — — роль в образовании фолиевой кислоты 19
 — — обмен креатина 23
 Атеросклероз, обратное развитие при дистрофии 101, 117
 — применение витамина С 119
 — — холина 46, 117, 118, 160
 — холестерин крови 115 и сл.
 — экспериментальный у животных различного вида 115
 Ацетилхолин, биосинтез, роль пантотеновой кислоты и холинацетилазы 135
 — влияние фолиевой кислоты 133
 — — холина пищи 134, 135
 — и витамин Р 135
 — — тиамин 135, 136
 — — фагоцитоз 137
 Бактерии, рост и холин 37, 38 (см. также флора кишечника)
 Белковая недостаточность см. апротеиноз
 Белок, витамины группы В, роль в обмене 105
 — липотропное действие 10, 95
 Бетаин (триметилглицин), выведение с мочой 51
 — деметилирование 13, 14, 21
 — источник метильных групп 13, 16, 17, 30
 — липотропная активность 13, 16
 — при интоксикации лауриновой кислотой 111
 — структура 14
 — фолиевая кислота, роль в образовании 18
 Биогенные амины 6
 Болезнь Вильсона 82
 — Ниман-Пика 113
 Бронзовая пигментация как результат действия холина 47

Витагены 52

Витамин А при холиновой недоста-
точности 133

— В₁ см. тиамин

— В₆ см. пиридоксин

— В₁₂, влияние на потребность в
холине 20, 98, 127, 129, 146

— — — лейкопоз 14, 130

— — — переметилирование 20, 98

— — — при белковой недостаточ-
ности 128

— — — отравлении ССl₄ 150

— — — — пиридином 19, 122, 150

— — — холиновой недостаточ-
ности 146

— — роль в эндогенном синтезе
метионина 14, 20, 128, 129

— — — — — холина 128

— — — — — СН₃-радикалов
32, 33, 127, 128

— С см. аскорбиновая кислота

— Е и некрозы печени 71, 121

— — — холиновая недоста-
точность 121

— Р ■ холинацетилаза 135

Галактоза, влияние на холиновую не-
достаточность 110

Гепато-лентикулярный синдром 82

Гепатит, жир пищи ■ диете 156, 157

— метильные ресурсы организма,
функциональные пробы 144

— обмен фосфолипидов, влияние
метионина и холина 156

— применение метионина 155

— — холина 144, 155

Гипертензия как следствие холино-
вой недостаточности 75, 162

Гипофиз и холиновая недостаточность ■
142

Глаз, кровоизлияния при холиновой
недостаточности 76, 83

Гликоген печени при холиновой не-
достаточности 60

Гликоциамин (гуанидинуксусная кис-
лота) см. также креатин

— метилирование 21

— — роль витамина С 23

— — — щитовидной железы 138

— нагрузка им как функциональ-
ная проба 144

— образование в почках 21

Глицин (гликоколл) и перозис 86

— недостаточность его; влияние
фолиевой кислоты 12

— образование этаноламина 12

— — СН₃-радикала 33

— токсикоз 86, 129

— фолиевая кислота при тоksi-
козе 129

Глицин, фолиевая кислота, роль в
обмене 12

Глициногеназа 33

Глюкоза, влияние на холиновую не-
достаточность 109

Голодание, гипогликемия от холина
46

— жировая инфильтрация печени

— жировая инфильтрация печени
93

— — — — — влияние холина 93, 147

Гомоцистеин и гомоцистин, метилиро-
вание 10, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 125,
129

Диабет, применение витаминов груп-
пы В ■ холина 159

Диметиламиноэтанол как предшест-
венник холина 15, 16, 35, 36, 37,
39, 43, 53

Диметилглицин 13, 14, 17

Железо, влияние холина на обмен
133

— и обмен аскорбиновой кислоты
23

— — синтез креатина 23

Желтая лихорадка, применение холи-
на 156

Желудок, папилломы при холиновой
недостаточности 83, 87

Жир пищи, влияние на холиновую
недостаточность 55, 110

— — при гепатите 156, 157

— — — гепатотоксических веще-
ствах 154

— — — роль лецитина и холина во
всасывании 49

Жирные кислоты, влияние на течение
холиновой недостаточности 110, 111,
112

Жировая инфильтрация печени, см.
печень

— — почек, см. почки

Зобная железа, изменения при полиа-
витаминнозе 82

— — — — холиновой недоста-
точности 54, 55, 82, 146

— — усиление изменений цистином
105

Icterus gravis neonatorum, примене-
ние холина 157

Инозит в структуре фосфоинозитидов
113, 120

— влияние жирных кислот на его
действие 112

— — на фосфолипиды печени 113

Инозит, влияние на пигментацию при
 Е-авитаминозе 122
 — — — холестерин печени 119, 121
 — липотропное действие 112, 120, 123
 — предоперационное применение при раке органов пищеварения 121, 160
 — при апротеинозе 121
 — — Е-авитаминозе 122
 — — изменениях от лауриновой кислоты 111
 — — холиновой недостаточности 120, 146
 Инфаркт миокарда при холиновой недостаточности 57—58
 — — применение холина 119
 Казеин и экспериментальный рак, 88, 91
 — липотропные свойства 10, 45, 96, 97
 — при холиновой недостаточности 10, 146
 Канцерогенные вещества, влияние никотиновой кислоты 127
 — — действие в зависимости от различных пищевых факторов 66, 90, 91, 92
 Карнозин 24
 Кисты жировые см. печень
 Кобальт и синтез креатина 23
 Кофеин, липотропное действие 29
 Крахмал, влияние на развитие холиновой недостаточности 109
 Креатин, биосинтез 21
 — гликоциамин как предшественник 21
 — и витамин С 23
 — — перозис 86
 — образование при гепатите 144
 — при интоксикации пиридином 129
 Кровоизлияния при холиновой недостаточности ■ глазу 76, 83
 — — — — мозгу 82
 — — — — почках 73
 Кроветворение см. анемия, лейкоциты
 — влияние фолиевой кислоты 131
 — — холина 130, 131
 Лактация при холиновой недостаточности 55, 84
 Лактоза, влияние на развитие холиновой недостаточности 110
 Легкие при холиновой недостаточности 83
 — рак 88, 89, 90
 — эмболия жировая 57
 Лейкопения при апротеинозе 15, 130

Лейкопения при метиониновой недостаточности 14, 130
 Лецитин 5, 6, 7, 8
 — антагонизм ■ отношении холестерина 114
 — влияние на всасывание жиров 49
 — — — жировую инфильтрацию печени 8, 59, 112
 — — — условнорефлекторную деятельность 80
 — при анемии 159
 — — атеросклерозе 118
 — расщепление ■ кишечнике 112
 — строение 8
 — эндогенный синтез 7, 113
 Лецитиназа 112
 Линолевая и линоленовая кислоты, влияние на липотропность холина 111, 112
 — — — — и пиридоксин 112
 Липоидные пятна 101, 117
 Липоиды 6
 Липокаическое вещество 8
 Липотропные факторы 9, 10, 112
 Марганец, влияние на потребность ■ холине 85, 86
 — недостаточность и перозис 85
 Медь, влияние холина на обмен 133
 Метилирование гликоциамин 21
 — карнозина 24
 — никотиновой кислоты 26, 27
 — пиридина 28, 129
 — селена 28, 152
 — роль витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, см. витамин В₁₂
 — теллура 28
 — этаноламина, 11, 21, 31, 39
 Метильная группа, биосинтез (эндогенное образование) 30—35, 131
 — — — роль муравьиной кислоты и муравьиного альдегида 33, 34, 131
 — — — витамина В₁₂ ■ фолиевой кислоты 32—34, 127—128, 131
 — — — источники: бетаин 13, 17, 30; метионин 11, 21, 25, 30; холин 15, 30
 — — — как обезвреживающий фактор 28, 48
 — — — обмен в яйце 36
 — — — образование СО₂ 18, 24, 30, 51
 — — — «подвижная» (активная) 14, 30
 — — — резервы, функциональные пробы 144
 Метионин, биосинтез 10, 13, 14, 15, 16, 18, 32—34, 128—129

Метионин
 В₁₂ и ф
 мин В₁₂
 — деме
 — и и
 фолип
 — липо
 45, 96
 — мети
 в биоси
 — — —
 62
 — недо
 при не
 — неза
 61
 — обра
 — — л
 — прим
 — — —
 ном, тр
 150
 — — —
 111
 — — —
 хлористи
 — — —
 158
 — — —
 ети 146
 — — —
 146, 154
 — содер
 Миокард,
 ния, выз
 той 111
 Мозг, при
 81
 — содер
 Мономети
 Муравьи
 кислота
 — — ро
 см. мети
 — — —
 Морская с
 никотино
 — — —
 вания 17
 Надпочечн
 теинозе
 сти 26, 1
 — эксти
 статочно
 Насекомые
 Нейрин 5,
 Нейропора
 деления
 Некроз печ
 12 Л. А. Чер

Метионин, биосинтез роль витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, см. витамин В₁₂ и фолиевая кислота
— деметилирование 11
— и интенсификация синтеза фосфолипидов 144
— липотропное действие 9, 10, 11, 45, 96
— метильные группы, их участие в биосинтезе креатина 21, 45, 62, — — — — — холина 11, 12, 62
— недостаточность, некроз печени при ней 61, 69
— незаменимая аминокислота 10, 61
— образование гемоглобина 130
— — лейкоцитов 14, 131
— применение при гепатите 155
— — интоксикациях 153
— — — бензолом, дихлорэтаном, тринитротолуолом, фосфором 150
— — — лауриновой кислотой 111
— — — — хлороформом, четыреххлористым углеродом 149
— — — токсикозах беременных 158
— — — холиновой недостаточности 146
— — — циррозе / печени 60, 144, 146, 154
— содержание в продуктах 96
Миокард, влияние холина на изменения, вызванные лауриновой кислотой 111
Мозг, при недостатке белка и холина 81
— содержание холина 80
Монометиламинэтанол 35, 36, 39, 53
Муравьиный альдегид и муравьиная кислота
— — роль в биосинтезе СН₃-групп см. метильная группа
— — — — образовании серина 12
Морская свинка, особенности обмена никотиновой кислоты 27
— — — процессов переметилирования 17, 18, 28
Надпочечник, его гормон при апротеинозе ■ холиновой недостаточности 26, 142
— экстирпация и холиновая недостаточность 141
Насекомые, обмен холина 36
Нейрин 5, 6
Нейроспора, использование для определения холина 38, 41
Некроз печени см. печень

Нервная система при холиновой недостаточности 80
N¹-метилникотинамид 26, 27, 124, 125
N¹-метил-6-пиридон-3-карбоксиламид 26, 124
Никотинамидметилкиназа 27
Никотиновая кислота, влияние на течение белковой недостаточности 124, 126—127
— — — — — глицинового токсикоза 86, 108
— — — — — холиновой недостаточности 124
— — — — — цистинового токсикоза 107
— — выведение ■ зависимости от дозы холина 144
— — и перозис 86
— — — чувствительность к канцерогенам 127
— — образование из триптофана 52, 86
— — особенности обмена у морской свинки 27, 125
— — — — человека 26
— — токсикоз от 124, 125, 126, 151

Опухоли, см. рак
— и холиновая недостаточность 87—90
— на фоне экспериментального цирроза печени 66, 89
Отек как результат токсического действия холина 159
— при апротеинозе, действие холина 102

Пантотеновая кислота, недостаточность, жировая инфильтрация печени 59, 123
— — роль в синтезе ацетилхолина 135
Переметилирование (см. также метилирование) 10, 11, 13, 15, 17, 18, 21, 24—26, 28
— — особенности у птиц 35, 36
Перозис 9, 35, 55 85
— действие моно- и диметиламинэтанол 35
— и глицин 86
— — марганец 85
— — никотиновая кислота 86
Печень, диета при ее заболеваниях 154—158
— жировая инфильтрация, источник жира при ней 57, 94
— — — кисты жировые при ней 57, 61
— — — механизм развития 58, 60

Половые железы 143, 146

Почки, изменения при апротеинозе

77

— — холиновой недостаточности 9, 35, 43, 54, 72, 73 и сл; 128

— — — влияние витамина

B_{12} и фолиевой кислоты 128

— — — — никотиновой

кислоты 124

— — — — отдаленные 75

— — — — роль возрастного

фактора 35, 43, 75

— эмболии жировые 58

Псевдохолинэстераза 135—137

Рак — белок пищи 88, 91

— — обмен рибофлавина см. рибофлавин

— — холиновая недостаточность 66, 87—89

— органов пищеварения, предоперационное применение инозита 121, 160

— первичный печени, роль цирроза 66, 89

Рибофлавин и опухолевый рост 67, 88, 90—92

Рост при избыточных дачах никотиновой кислоты 125

— — холиновой недостаточности 35, 54, 76, 84

Саркозин (метилглицин), строение, деметилирование 21

Саркозиноксидаза 21

Сахароза, влияние на развитие холиновой недостаточности 109

Селен, интоксикация 152

— — отягощающее действие тиамин 154

— — превентивное действие белка, метионина, холина 152

— метилирование 28, 152, 153

Серин, образование CH_3 -радикалов 33

— — из глицина 12

— — — этаноламина 11

— роль фолиевой кислоты в обмене 12

— токсикоз, влияние пиридоксина 108

Симпатин 25

Синкалин 5

Сфингомиелин 48, 58, 113

Теллур, метилирование 28

Тестостерон 143

Тиамин (витамин B_1) и ацетилхолин 135

— — холинэстераза 136

— при апротеинозе 123

Тиамин при селеновой интоксикации 154

— — холиновой недостаточности 122

Тиоурацил и атеросклероз 115

— — цирроз печени 138, 146

— при апротеинозе 139

Тирозин, липотропные свойства 96

Токоферол α см. витамин E

Токсикоз беременных, применение метионина и холина 158

Трансамидаза 21

Тригонеллин 26

Триметилглицин см. бетаин

Триптофан как предшественник никотиновой кислоты 52, 86

— липотропные свойства 96

— при холиновой недостаточности 109

Триэтилхолин, липотропные свойства 59

Углеводы, влияние на течение холиновой недостаточности 109

Угольная кислота, выдыхание с меченым углеродом после введения меченого бетаина, метионина, холина 18, 24

Условнорефлекторная деятельность, влияние лецитина и холина 80

Фагоцитоз и холин 137

Фактор *Leuconostoc citrovorum* 19, 20; см. фолиевая кислота

— — — и аскорбиновая кислота 19

— — — как коэнзим холинксидазы 19

Флора кишечника, судьба холина под ее влиянием 144

— — участие в синтезе «подвижного» CH_3 -радикала 32, 37

Фолиевая кислота и ацетилхолин 133

— — и биосинтез CH_3 -радикала 32, 33, 128, 131

— — — метионина 15, 18, 20, 34, 127

— — — холина 20, 127, 131

— — — глициновый токсикоз 108, 129

— — — обмен аминокислот 12

— — — — глицина 12

— — — — муравьиной кислоты 12, 34, 131

— — — — образование серина 12, 34

— — — — фолиевой кислоты 19

— — — — потребность в холине 20, 128—129

— — — — токсикоз пирициновый 19

— — — — холинэстераза 133, 136

Фолиевая кислота как коэнзим хо-
линоксидазы 18, 19.
— роль в кроветворении 129,
131, 159
— — — — — переметилировании 20
127—129

Фолиновая кислота 19, 20, 129
Фосфатаза при апротеинозе 106
— холиновой недостаточности 59
— холин в простетической группе
48

Фосфатиды, обмен при гепатите и
циррозе 144, 156
— роль холина в образовании 48,
58, 113, 144
— синтез эндогенный 7, 113
— содержание в почках при холи-
новой недостаточности 73

Фосфоинозитиды 113, 120

Фосфопиридоксаль 124

Фосфор, органические соединения, их
синтез в организме 7

Функциональные пробы для опреде-
ления обеспеченности организма
CH₃-группами 144

Холестерин, антагонизм в отношении
лецитина 114

— антилипотропное действие 113
— роль в происхождении атеро-
склероза 114 и сл.
— биосинтез 117
— крови 60, 116

Холестерин, образование в арте-
риальной стенке 117

— из уксусной кислоты 117
— отягощающее действие при хо-
линовой недостаточности 106, 113
— печени при холиновой недоста-
точности 56

Холин, ацетилирование, роль панто-
теиновой кислоты 135

— белоксберегающее действие 101
— биогенез 11, 12, 20, 30, 38, 39
— взаимоотношения с обменом же-
леза и меди 133
— влияние на асцит при апротеи-
нозе 102

— — — — — симптомы голодания 94
— выведение 50

— гипертензия при недостаточно-
сти 75 и сл., 162

— деметилирование 10, 15 и сл., 20
— и азотистый баланс 156

— — — — — анемия 46, 130—132, 159
— атеросклероз 114, 160

— — — — — ацетилхолин 48, 134
— — — — — инкреторные органы 138 и сл.

— — — — — кроветворные органы 130
— — — — — условнорефлекторная дея-
тельность 80

Холин и фагоцитоз 137

— — — — — щитовидная железа 138

— как витамин 5, 9, 51

— источник CH₃-групп 10, 15, 47,
59

— коэнзим фосфатазы 48

— структурный компонент леци-
тина 5, 8, 59

— — — — — сфингомиэлина 58

— липотропное действие 9, 44—45,
59

— — — — — влияние на него инвита
120

— — — — — — — — — — — линолевой и ли-
ноленовой кислот 111

— — — — — — — — — — — пиридоксина 112,
123

— никотиновая кислота, взаимоог-
ношения с ней 125, 127

— окисление в бетаин 17, 18

— определение, методы 40

— паразентеральное введение 98,
147

— потребность, влияние витамина
B₁₂ 20, 127

— — — — — внешней температуры 44

— — — — — холестерина 113

— — — — — фолиевой кислоты 12, 20,
127

— — — — — зависимость от возраста 35,
43

— — — — — — — — — — — пола 43

— — — — — животных различного вида
35, 43, 44, 53

— — — — — микроорганизмов 37

— — — — — насекомых 36

— — — — — нейроспоры 38

— — — — — человека 44

— применение с лечебной целью
145

— — — — — — — — — — — при анемии 46, 132,
159

— — — — — — — — — — — апротеинозе 97, 147

— — — — — — — — — — — атеросклерозе
118, 159

— — — — — — — — — — — гепатите 155

— — — — — — — — — — — диабете 159

— — — — — — — — — — — интоксикации

дихлорэтаном, фосфором 150

— — — — — — — — — — — никотиновой ки-
слотой 151

— — — — — — — — — — — хлороформом,
четырёххлористым углеродом 149

— — — — — — — — — — — инфаркте мио-
карда 119, 159

— — — — — — — — — — — циррозе печени
154

— — — — — — — — — — — холиновой недо-
статочности 145

— свойства 40

Холин, содержание в крови 50
 — — — сезонные колебания 50
 — — — мозгу 80, 81
 — — — органах 50
 — — — продуктах 41
 — строение 7
 — токсичность 45, 155, 159
 — участие в окислительных системах 48
 — физиологическая роль 47, 145
 — фосфатиды, участие в их образовании 48, 58, 113, 144
 — эндогенный синтез 7, 11, 31, 36, 127, 160
 — энзиматические системы биогенеза 13
 — этаноламин как предшественник 11, 12, 20, 28
 Холинацетилаза 135
 — влияние витамина Р 135
 Холиновая недостаточность 9, 54—55
 — — витамин А при ней 133
 — — — влияние белка 95, 146
 — — — витамина В₁₂ 127, 146
 — — — возраста 35, 43, 75
 — — — жирных кислот 111, 112
 — — — жиров пищи 55, 110
 — — — инозита 120
 — — — калоража пищи 94—95, 99
 — — — метионина 96, 104, 145—146
 — — — никотиновой кислоты 124
 — — — пиридоксина 123
 — — — пола 43
 — — — триптофана 109
 — — — углеводов 109
 — — — фолиевой кислоты 127, 146
 — — — холестерина 106, 113
 — — — цистина 105
 — — гипертензия как отдаленное следствие 75
 — — гликоген печени 60
 — — жировая инфильтрация печени см. печень
 — — инфаркт миокарда 57
 — — опухоли при 66, 87
 — — протромбин при 60
 — — терапия 145, 146
 — — у человека 147
 — — фосфатаза при 59
 — — хронаксия при 81
 — — эмболия жировая при 57
 — — эндогенная 39, 64, 98, 147
 Холиноксидаза, активность при экспериментальных опухолях 92
 — витамин В₁₂, отношение к 19, 120
 — влияние аминоптерина на 18

Холиноксидаза и жировая инфильтрация печени 55
 — отсутствие у свинки 17, 55
 — подавление активности пиридином 129
 — содержание у животных различного вида 17, 55
 — фактор *L. citrovorum*, отношение к 19
 — фолиевая кислота как коэнзим 18, 19, 129
 Холинэстераза 134, 135 и сл.
 — влияние на ее активность тиамина 136
 — — — — — фолиевой кислоты 133, 137
 Хронаксия при апротеинозе и недостатке холина 81

Цероид, происхождение 57, 62, 63
 — у человека 63

Цирроз печени см. печень

Цистин, антагонистическое действие в отношении метионина и холина 105
 — токсикоз, действие никотиновой кислоты 107
 — — — пиридоксина 124
 — — — холина 105, 124
 — — и влияние витаминов группы В 105

Четыреххлористый углерод, интоксикация, применение белка 157
 — — — — — витамина В₁₂ 150
 — — — — — метионина 149
 — — — — — холина 149

Щитовидная железа, влияние на метилирование 138 и сл.
 — — — — — развитие цирроза печени 138, 139
 — — — и апротеиноз 139
 — — — жировая инфильтрация печени 138, 140

Эмболы жировые при холиновой недостаточности 57
 Эмбриональный период, обмен СН₃-группы 36
 Эстроген см. половые гормоны
 Этанаоламин (коламин), метилирование 11, 20, 31, 39
 — образование из глицина и серина 11, 33

Яйценоскость при холиновой недостаточности 55

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
Предисловие	3
ЧАСТЬ ПЕРВАЯ	
Свойства холина и его физиологическое значение	5
Глава первая. Начальный этап изучения холина	5
Глава вторая. Проблема физиологически активных метильных групп.	9
Липотропные факторы. Метионин как источник метильных групп и биосинтез холина. Бетанин как источник метильных групп. Холин как источник метильных групп. Биосинтез метионина. Образование и деметилирование саркозина. Метилирование гликоциаминна и биосинтез креатина. Образование ансерина. Происхождение метильной группы адреналина. Метилирование никотиновой кислоты. Использование организмом CH_3 -групп в качестве обезвреживающего фактора. Липотропное действие метильных производных пуринов. Понятие о физиологически подвижной CH_3 -группе. Эндогенное образование CH_3 -радикала. Синтетические способности различных организмов. Эндогенная холиновая недостаточность	9
Глава третья. Общие свойства холина и содержание его в продуктах	40
Общие свойства. Методы определения. Содержание холина в продуктах	40
Глава четвертая. Потребность организма в холине и его токсичность.	43
Потребность организма в холине	43
Потребность животных и человека в холине. Влияние внешней температуры на потребность в холине. Количественные взаимоотношения между потребностью в холине, метионине и бетанине	45
Токсичность холина	45
Токсические дозы. Вопрос о холиновой анемии. Бронзовая пигментация	45
Глава пятая. Физиологическая роль холина. Содержание его в тканях. Выведение	47
Физиологическое значение холина. Содержание холина в органах и в крови. Выведение холина. Относится ли холин к группе витаминов?	47

ЧАСТЬ ВТОРАЯ

Патологические процессы, возникающие при недостатке холина. Применение холина с профилактической и лечебной целью

Глава шестая. Изменения печени	54
Проявление холиновой недостаточности. Жировая инфильтрация печени. Механизм развития жировой инфильтрации. Нарушения функций печени. Генез цирроза и некроза печени. Экспериментальный алиментарный цирроз и его отношение к некоторым формам цирроза у человека. Алкогольный цирроз. Экспериментальный алиментарный некроз	
Глава седьмая. Изменения почек	72
Характер изменений в почках. Остаточные явления. Гипертензия. Холиновая недостаточность и печеночно-почечный синдром	
Глава восьмая. Нарушения функций других органов и систем	80
Нервная система. Зобная железа. Патологические изменения различных органов. Кровоизлияния. Расстройства роста. Лактация. Перозис птиц. Влияние марганца на течение холиновой недостаточности. Холин и развитие опухолей	
Глава девятая. Алиментарные факторы, влияющие на течение холиновой недостаточности	93
Связь обмена холина с обменом других пищевых факторов. Холиновая недостаточность и калорийность пищи. Влияние содержания в пище белка на развитие холиновой недостаточности. Холин и аминокислоты. Углеводы пищи и холиновая недостаточность. Жиры и холиновая недостаточность. Лецитин и холиновая недостаточность. Холестерин и холиновая недостаточность. Холин и экспериментальный атеросклероз. Инозит и действие холина. Витамин Е и холиновая недостаточность. Тиамин и холиновая недостаточность. Взаимоотношения между холином, тиамином, рибофлавином и пантотеновой кислотой. Пиридоксин и холиновая недостаточность. Никотиновая кислота и холиновая недостаточность. Влияние фолиевой кислоты и витамина В ₁₂ на течение холиновой недостаточности. Витамин А и холиновая недостаточность. Отношение холина к обмену железа и меди. Холин пищи и образование ацетилхолина	
Глава десятая. Холин и органы внутренней секреции	138
Холин и щитовидная железа. Влияние гормона надпочечников, гипофиза и половых желез на проявления холиновой недостаточности	
Глава одиннадцатая. Применение холина с профилактической и лечебной целью	141
Исследования, посвященные разработке функциональных проб для определения обеспеченности организма активными СН ₃ -группами	144
Применение холина при экспериментальной пищевой недостаточности	145
Терапия холиновой недостаточности. Применение холина при белковой недостаточности и при общем голодании	148
Применение холина и метионина при интоксикациях	
Холин и метионин при интоксикации хлороформом. Холин и метионин при интоксикации четыреххлористым углеродом. Холин и метионин при интоксикации фосфором, дихлорэтаном и тринитротолуолом. Метионин при интоксикации бензолом. Холин и метионин при интоксикации мафарсеном. Холин и метионин при	

интоксикации пиридином и никотиновой кислотой. Белок и метионин при интоксикации селеном. Общие выводы о действии холина и метионина при интоксикациях.	
Применение холина и метионина при циррозе печени и остром гепатите у человека	154
Применение при циррозе. Применение при остром гепатите	
Применение холина и метионина при токсикозах беременных	158
Применение холина при диабете	159
Применение холина при мегалобластических анемиях, атеросклерозе и некоторых поражениях сердца	159
Применение холина и инозита в предоперационном периоде	
Заключение	160
Литература	163
Именной указатель	171
Предметный указатель	174

Печатается по постановлению Редакционно-издательского совета
Академии медицинских наук СССР

Редактор *Н. М. Фатова* Техн. редактор *Н. А. Кирсанова*

Т 01168 Подп. к печати 18.III 1953. Изд. № 38. Зак. № 52
Форм. бумаги 60×92¹/₁₆. Печ. л. 11¹/₂+4 вклейки. Бум. л. 6.
Уч.-изд. л. 12,92. Тираж 3000. Цена 9 р. 30 к.+переплет 1 р. 50 к.
по прейскуранту 1952 г.

Типография Издательства АМН СССР, Москва, Солянка, 14

154
158
159
159
160
163
171
174

ОПЕЧАТКИ

Страница	Строка	Напечатано	Следует читать
34	6-я сверху	СН ₃ —метионина	СН ₃ метионина
.	3-я снизу	α-углеродного	β-углеродного
53	4-я сверху	насыщенности	ненасыщенности
179	11-я „	отдаленные	отдаленные пос- ледствия

Зак. № 52

овета

Кирсанова
Зак. № 52
Бум. л. 6.
1 р. 50 к.

10 p. 80 k.

